

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Síntesis de sistemas polimetálicos biofuncionales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Alba Durán Merinero**

DIRECTORES

**María del Mar Gómez Gallego**  
**Luis Casarrubios Palomar**  
**Miguel Ángel Sierra Rodríguez**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I

Grupo de Química Bio-Organometálica



## **SÍNTESIS DE SISTEMAS POLIMETÁLICOS BIOFUNCIONALES**

### **TESIS DOCTORAL**

**Alba Durán Merinero**

**Madrid, 2019**





## **SÍNTESIS DE SISTEMAS POLIMETÁLICOS BIOFUNCIONALES**

Directores:

Dra. María del Mar Gómez Gallego

Dr. Luis Casarrubios Palomar

Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Memoria que para optar al grado de  
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS

Presenta

**Alba Durán Merinero**

MADRID, 2019





UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA  
TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Alba Durán Merinero , estudiante en el Programa de Doctorado Doctorado en Química Orgánica RD99, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada: Síntesis de Sistemas Polimetálicos Biofuncionales y dirigida por: Dra. María del Mar Gómez Gallego, Dr. Luis Casarrubios Palomar y Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 15 de Julio de 2019.

  
Fdo.: Alba Durán Merinero



**Dña. María del Mar Gómez Gallego**, Catedrática de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, **D. Luis Casarrubios Palomar**, Profesor Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid y **D. Miguel Ángel Sierra Rodríguez**, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada **“SÍNTESIS DE SISTEMAS POLIMETÁLICOS BIOFUNCIONALES”** se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, por la Graduada en Ciencias Químicas **Alba Durán Merinero**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Y para que conste firmo el presente certificado en Madrid a 15 de Julio de 2019.

Fdo. Dra. María del Mar Gómez Gallego

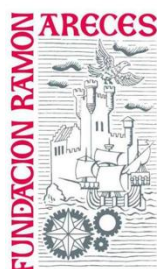
Fdo. Dr. Luis Casarrubios Palomar

Fdo. Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez





El trabajo recogido en esta Memoria se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. La financiación que ha permitido llevarlo a cabo procede del Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2013-46459-C2-01-P, CTQ2016-77555-C2-1-R), MEC-Consolider-Ingenio (2010-CSD2007-00006, CTQ-2014 51912-REDC, CTQ-2016-81797-REDC) y Fundación Ramón Areces (Proyecto titulado: Desarrollo de Miméticos de Dihidrogenasas Modulables por Metales de Transición para la Producción de Hidrógeno en Ausencia de Agentes Reductores Moleculares. 2017-2019). Asimismo, agradezco al Ministerio de Ciencia e Innovación por la concesión de una Beca FPI (BES-2014-070182).





*A mis padres*

*A mi abuelo Manuel, por despertarme la curiosidad  
desde niña. Porque me hubiera encantado  
llegar a compartir esta etapa contigo.  
Espero que estés orgulloso desde  
dónde quiera que me cuides.*



Aunque en muchas ocasiones pareciera que nunca iba a llegar este momento, por fin ha llegado, el deseado fin de una etapa increíble de mi vida, el fin de la tesis “infinita” en la que he crecido muchísimo a nivel profesional, pero sobre todo personal. Esto no hubiera sido posible sin el apoyo de mucha gente a la que quiero mostrar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, a mis directores, Dr. Miguel A. Sierra, Dra. Mar Gómez Gallego y Dr. Luis Casarrubios Palomar sin los cuales a día de hoy sabría menos química de la que sé. Gracias Mar por invitarme a formar parte vuestro grupo de investigación y guiarme desde entonces. Gracias Miguel Ángel por soportar mis cabezonerías y regañarme, la mayoría de las veces con razón, enseñándome a ser día a día un poco mejor. Gracias Luis por confiar en alguna de las ideas “locas” que luego resultaron no ser tan descabelladas.

A los doctores M<sup>a</sup> Carmen de la Torre, Santiago Romano y Alba Collado por estar siempre dispuestos a ayudar en todo lo que han podido durante estos años, por aconsejarme, por compartir comidas y eventos de grupo y hacerlos especiales. Al Dr. Israel Fernández que con su especial forma de ser, ha sabido tirarme de las orejas cuando ha sido necesario y ha sacado paciencia de no sé donde, cada vez que le iba a contar mis dramas, que la verdad, no han sido pocos!

A los *former members* del grupo de Química Bioorganometálica que me abrieron las puertas cuando llegué y me hicieron sentir “UNA MAS”: Mamen, Carol, Jaime, Alberto, Marta, Gong, Sandra, Elena, Asenjo y mi querida Frutos siempre cuidando de Marta y de mí, manteniéndonos al día en convocatorias, posibilidades de futuro y orientándonos desde un paso por delante. También a los que se fueron sumando después, como Mayka y ahora se quedan al pie del cañon: Diego, Alejandro, María y su eterna sonrisa y a mi última compi de vitrina aquí M<sup>a</sup> Carmen, siempre con nuestros bailes y peleas. Gracias por soportar mis manías en el laboratorio y hacer lo más llevadero posible, tantaaaas horas juntos. En especial quiero agradecerle a Alicia Santiago el haberme enseñado a trabajar en un laboratorio, cuando no era más que una recién llegada, por todo el tiempo que invertiste en mí. A “*mis niños*” Guille, Sergio y Nadia, que se dejaron enseñar en sus primeros pasos en el grupo. Sé que a veces no

fui la “guía” más paciente pero espero haberos podido transmitir algo que os sea de utilidad en vuestras propias carreras.

Al personal del CAI de Resonancia, Ángel, Elena y Lola y su paciencia infinita con mis compuestos de [FeFe]. Gracias por tener siempre un comentario de apoyo o alguna idea más, cuando yo ya no sabíamos cómo caracterizarlos.

A los compañeros de pasillo y café: Paula, Yago, Sergio, Sara, Jorge, Javi tarde, Fer, Borja, Paloma, Matias, Ana y Nora, Canario... Por las risas, las tonterías y los momentos de desconexión, tan necesarios entre reacción y reacción.

A mi compañero de camino durante la mitad de esta Tesis. Sabes lo importante que fuiste y que tu apoyo fue fundamental en momentos muy duros de los primeros años...Gracias a ti también Ricardo y a *baby* Mielecín ♥.

A mi inorgánica favorita, Marta, *mi hermana* en esta locura de aventura llamada TESIS. Porque, aunque nunca hemos compartido laboratorio, has sido mucho más importante de lo que puedas imaginar... Gracias por los congresos, viajes, miles de *Whatsapps* y llamadas, comidas, tardes de café y chocolate y largas conversaciones en las que pretendíamos resolver todos los problemas del mundo y de nuestro alrededor. Pero sobre todo por tu apoyo en esta recta final sin el cual no hubiera llegado hasta aquí. Espero poder seguir llamándote *hermana* muchos muchos años, porque te debo demasiado aún.

A mis ♪*Wegowers*♪ esos *locos melómanos*, que han hecho de este último año una aventura llena de música, risas y momentos inolvidables. Mención especial para mis telepatéticas Bea, Wachu y Lore, Fr4n nuestro fotógrafo y Carlos.

A mis *Pitilonas* Laura y María, a las que encontré de casualidad en la carrera y con las que me unió un vínculo muy especial desde hace ya unos años. Nuestras video-llamadas internacionales a 3 y nuestras quedadas 2 veces al año, demuestran que no hace falta estar ni en el mismo país ni en la misma ciudad para sentirnos cerca.

A mis *Chicas de oro*, por soportarnos desde hace ya más de 20 años. Por aún sin entenderlo, soportar que casi nunca pudiera quedar, que siempre tuviera un laboratorio, unas memorias que hacer o un examen que preparar, pero aún así seguir

ahí para crecer conmigo y apoyarme en todo, aunque os sonara a chino lo que os contaba. Gracias por esperarme y seguir estando las unas para las otras, día tras día aunque nuestros caminos hayan ido avanzando en direcciones tan distintas. OS ADORO MIS CHICAS!

Por último, a mi familia. Papá y mamá GRACIAS! Gracias de verdad, por aguantar todo, los buenos y los malos momentos, las jornadas interminables de los primeros años y luego las idas y venidas de una casa a otra. Gracias por dejarme volver y por darme vuestras propias fuerzas cuándo yo las perdí del todo, haciendo así posible que pudiera llegar este día. Ayudándome y alentándome a dar cada paso del camino, siempre con una sonrisa, me vierais pasarlo mal y tampoco fuera fácil para vosotros. Elsa y Marina, sin duda somos totalmente diferentes, pero aún así no me imagino unas mejores hermanas. Nos complementamos las unas a las otras y aunque odiaseis las maquetaciones de mis posters y proyectos, siempre tuvisteis un rato para echarles un ojo. Esta tesis es también un poco vuestra, porque sin vosotros no lo hubiera conseguido. **OS QUIERO!**

*NO MORIRÁ, LA GUERRERA INVICTA CONVERTIDA EN HEROÍNA*

*NO PODRÁ LA SOLEDAD GANAR SU CACERÍA*

*NI LUCHAR CONTRA PRINCESAS SIN TU COMPAÑÍA*

*HOY TU ESTRELLA SUENA ASÍ...*

*-VALIRA-*





## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADT	Aminoditiolato
BODIPY	Borodipirrometano
CCF	Cromatografía en capa fina
CECE	Mecanismo químico-electroquímico-químico-electroquímico
Cp	Clostridium pasterianum
Cr	Chlamydomonas reinhardtii
CuAAC	Cicloadición catalizada por Cu(I)
CV	Voltamperometría cíclica
DCM	Diclorometano
Dd	Desulfovibrio desulfuricans
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EECC	Mecanismo electroquímico-electroquímico-químico-químico
EPR	Resonancia paramagnética electrónica
Equiv	Equivalentes
LDA	Diisopropil amiduro de litio
MBH	Hidrogenasas unidas a la membrana
NHC	Carbeno N-heterocíclico
RMN	Resonancia magnética nuclear
TBAF	Fluoruro de tetrabutil amonio
TFA	Ácido trifluoroacético

THP	Tetrahidropirano
TMS	Trimetilsililo
UV-VIS	Ultravioleta-visible

Abreviaturas y acrónimos .....	xvii
<b>I. HIDROGENASAS: ANTECEDENTES .....</b>	<b>25</b>
<i>I.1. Introducción. ....</i>	<i>25</i>
<i>I.2. Hidrogenasas. ....</i>	<i>27</i>
<i>I.3. Hidrogenasas [FeFe]. ....</i>	<i>30</i>
I.3.1 Estructura cristalina.....	31
I.3.2 Relación estructura-función. ....	33
<i>I.4. Miméticos de [FeFe]-Hidrogenasas. ....</i>	<i>34</i>
<i>I.5. Métodos de síntesis de miméticos con puente Azaditiolato. ....</i>	<i>39</i>
<i>I.6. Comportamiento electroquímico de los miméticos de [FeFe]-hidrogenasas. ....</i>	<i>44</i>
<i>I.7. Objetivos. ....</i>	<i>51</i>
 <b>II. SÍNTESIS DE MIMÉTICOS DE [FeFe]-HIDROGENASAS MEDIANTE CICLOADICIÓN CUAAC.....</b>	<b>55</b>
<i>II.1. Introducción. ....</i>	<i>55</i>
II.2. Síntesis de la azida $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(4\text{-N}_3\text{C}_6\text{H}_4)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ . ....	57
II.3. Síntesis de miméticos de [FeFe]-hidrogenasa mediante CuAAC. ....	67
II.4. Estudio electroquímico.....	72
II.4.1. Estudio del comportamiento electrocatalítico. ....	76
II.5. Conclusiones.....	84
II.6. Parte experimental. ....	85
 <b>III. METALANUCLEOBASES. ....</b>	<b>109</b>
<i>III.1. Introducción. ....</i>	<i>109</i>
<i>III.2. Complejos con enlaces M–C.....</i>	<i>110</i>
<i>III.3. Objetivos. ....</i>	<i>124</i>

<b>IV. SÍNTESIS DE METALANUCLEÓSIDOS CON ENLACES M-C (M = OS, IR, RH).</b>	127
IV.1. Introducción.	127
IV.2. Síntesis de los nucleósidos de partida	129
IV.3. Reactividad con polihidruros de Osmio.	131
IV.4. Síntesis de Complejos Mixtos.	138
IV.4.1. Síntesis de metalanucleósidos de Ir(III) y Rh(III).	139
IV.4.2. Síntesis de metalanucleósidos mixtos.	140
IV.3. Conclusiones.	142
IV.4. Parte experimental	143
<b>V. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES.</b>	169
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA.</b>	169
<b>RESUMEN.</b>	183
<b>SUMMARY.</b>	193

El objetivo general de este trabajo es el desarrollo de metodologías para la preparación de estructuras que combinen complejos de metales de transición con biomoléculas. En este contexto, el trabajo que aquí se presenta se divide en dos partes claramente diferenciadas.

La primera está dedicada a desarrollar una metodología versátil y eficaz para la incorporación de miméticos de [FeFe]-hidrogenasas (más concretamente fragmentos ADT-[Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]) en estructuras muy diversas, tanto biomoléculas (nucleobases, nucleósidos) como complejos de metales de transición o moléculas con propiedades luminiscentes. Se pretende estudiar sus propiedades electroquímicas y especialmente su capacidad para actuar como catalizadores en el proceso de reducción de protones y generación de hidrógeno.

La segunda parte pretende explorar la reactividad de nucleobases y nucleósidos (tanto derivados de purina como de pirimidina), en la formación de complejos con metales de transición, especialmente hidruros de osmio y complejos half-sandwich de iridio y rodio. Se estudiará la capacidad del átomo de nitrógeno de las bases pirimidínicas para actuar como grupo director en reacciones de *O*-metalación *N*-dirigida con complejos half-sandwich de Ir(III) y Rh(III), las ciclometalaciones de derivados de bases púricas y pirimidínicas con hidruros de Os(VI) y la selectividad de hidruros metálicos frente a reacciones de C–H/O–H activación en nucleósidos que contengan fragmentos de ribosa con posiciones hidroxiladas libres. En este capítulo se explorará también la posibilidad de preparar complejos bimetálicos mixtos derivados de nucleósidos, lo que abre la puerta a la funcionalización selectiva (y ortogonal) en oligonucleótidos y, por extensión, en fragmentos de ADN.



**CAPÍTULO I**  
**HIDROGENASAS: ANTECEDENTES**





## **I. HIDROGENASAS: ANTECEDENTES**

### **I.1. Introducción.**

En la actualidad, la principal fuente de energía tanto en el sector industrial como en el sector del transporte sigue proviniendo principalmente de los combustibles fósiles, como el petróleo y el carbón, produciendo durante su combustión grandes cantidades de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), un gas altamente contaminante y cuyas emisiones están acelerando de manera muy significativa los problemas de contaminación en las últimas décadas. En el año 2009 el G8<sup>1</sup> subrayó la emergencia del cambio climático debido al impacto que las emisiones de CO<sub>2</sub> están teniendo en el medio ambiente y llegó a un acuerdo con todos los países que lo engloban para reducir al 50% las emisiones de este gas para finales del año 2050.

Como consecuencia, el desarrollo y mejora de fuentes de energía renovables y *limpias*, como la energía solar, las plantas hidroeléctricas, la energía eólica o los

---

<sup>1</sup> U.S. Energy Information Administration "International Energy Outlook 2013" disponible en [https://www.eia.gov/outlooks/ieo/pdf/0484\(2013\).pdf](https://www.eia.gov/outlooks/ieo/pdf/0484(2013).pdf)

biocombustibles es muy necesario. De hecho, en los últimos años su contribución al grueso de suministro energético ha crecido y supone ya un 18% del total.<sup>1</sup> Entre las energías no generadoras de CO<sub>2</sub> debemos incluir también a la nuclear, muy controvertida en la actualidad debido a que, aunque produce una gran cantidad de energía, supone la generación de material radiactivo que puede presentar problemas de seguridad y tratamiento a corto, medio y largo plazo. En nuestro país, durante el año 2018, el reparto del consumo energético eléctrico total, que ascendió a 253.495 GWh, se dividió entre 3 fuentes de energía mayoritarias, nuclear 20,6%, eólica 19,0% y carbón y centrales de ciclo combinado las cuales representaron el 13,5% y 10,2% respectivamente, según Red Eléctrica España en su informe anual de 2018 (Figura I.1).<sup>2</sup>

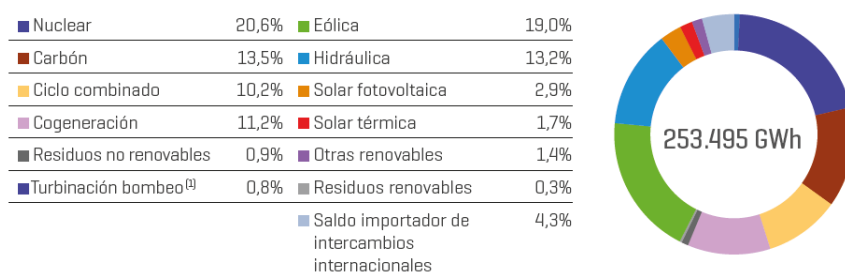


Figura I.1. Cobertura de la demanda eléctrica peninsular durante el año 2018.

Otro posible candidato para tener en cuenta como sustituto de los combustibles fósiles es el hidrógeno (H<sub>2</sub>). Esta alternativa presenta ventajas fundamentales que la convierten en uno de los candidatos con mejores posibilidades en un futuro cercano:

- No produce CO<sub>2</sub>: La combustión del H<sub>2</sub> en presencia de oxígeno genera energía y agua como único subproducto.
- El hidrógeno puede obtenerse a partir de distintos sistemas: electrolisis del agua, sistemas enzimáticos, de extracción y fraccionamiento del gas natural o incluso desde el carbón.

Sin embargo la llamada *Economía del Hidrógeno* no solo se basa en su interés científico y tecnológico para la utilización del mismo como fuente de energía limpia,

<sup>2</sup> Informe anual de REE (Red Eléctrica de España) 2018.

sino que también hay que tener en cuenta que el hidrógeno es un agente químico básico a escala industrial en procesos como el Haber-Bosch, por lo que en los últimos años el estudio de métodos de producción de  $H_2$  a partir de fuentes renovables (como el agua) mediante procesos libres de fuentes de carbono, ha generado mucho interés. Desde esta perspectiva, el estudio de modelos enzimáticos que puedan dar lugar al desarrollo de catalizadores de alta eficiencia o al empleo de sistemas biológicos modificados para la producción de grandes cantidades de  $H_2$ , ha generado grandes expectativas y, especialmente, ha potenciado el desarrollo del campo de investigación de las hidrogenasas.

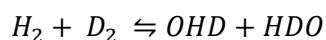
## I.2. Hidrogenasas.

Las hidrogenasas<sup>3</sup> son un grupo muy diverso de metaloenzimas<sup>4</sup> que cataliza una de las reacciones moleculares más simples, la conversión de hidrógeno molecular en protones y electrones y también el proceso inverso, la generación de hidrógeno,  $H_2$  (Ecuación I.1).



Ecuación I.1

La reacción ocurre en un centro metálico específico que aumenta de manera considerable la acidez de la molécula de  $H_2$ , produciendo su ruptura heterolítica, que se ve fuertemente acelerada por la presencia de un grupo básico. El proceso contrario, la heterogénesis del  $H_2$ , involucra un protón y un hidruro. El mecanismo heterolítico ha sido probado mediante experimentos de intercambio isotópico H/D (Ecuación I.2).<sup>5</sup>



Ecuación I.2. Resultados de experimentos de intercambio isotópico H/D.

Las hidrogenasas están muy extendidas en la naturaleza, encontrándose en organismos bacterianos de distintos tipos. Estos enzimas pueden clasificarse en

<sup>3</sup> Lubitz, W.; Ogata, H.; Rüdiger, O.; Reijerse, E. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4081.

<sup>4</sup> a) Vignais, P. M.; Billoud, B.; Meyer, J *FEMS Microbiol. Rev.* **2001**, *25*, 455. b) Vignais, P. M.; Billoud, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4206. c) *Hydrogen as a Fuel: Learning from Nature*; Cammack, R.; Frey, M.; Robson, R., Eds.; Taylor & Francis: London, **2001**.

<sup>5</sup> Krasna, A. I. *Enzyme Microb. Technol.* **1979**, *1*, 165.

función de los metales presentes en sus centros activos, dividiéndose en hidrogenasas de tipo [NiFe], [FeFe] o [Fe].<sup>4,6</sup>

Una característica distintiva de las hidrogenasas de tipo [NiFe] y [FeFe] es que los átomos de hierro se encuentran enlazados a ligandos inorgánicos pequeños como CO y CN<sup>-</sup>, que pueden detectarse mediante espectroscopía FTIR.<sup>7</sup> Estos enzimas además presentan centros bimetalicos con puentes disulfuro y adicionalmente, uno de los metales suele presentar un punto de coordinación abierto (Figura I.2). Otra forma de clasificación de estos enzimas está basada en el tipo de par redox que los acompaña en el proceso que, en muchos casos, es el NAD(P)<sup>+</sup> o un citocromo del tipo *b* o *c*.<sup>4b</sup>

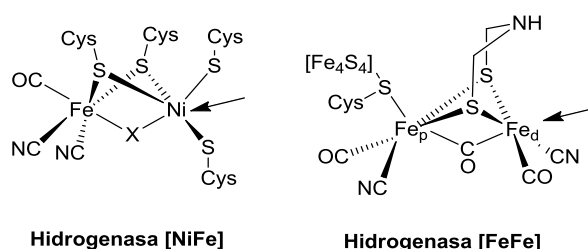


Figura I.2. Representación de los centros activos de las hidrogenasas de tipo [NiFe] y [FeFe]. Las flechas indican los puntos de coordinación abiertos de los átomos de hierro.

Las hidrogenasas suelen encontrarse en el citoplasma, ya sea solubilizadas o unidas a sus membranas. En las células eucariotas, sin embargo, suelen encontrarse en compartimentos celulares específicos.<sup>8</sup> Su principal función es la de proporcionar energía a los organismos por oxidación del hidrógeno molecular y equilibrar el potencial redox de las células. Dependiendo de la localización concreta de las hidrogenasas dentro de la célula, éstas pueden estar especializadas en la producción o en el gasto del H<sub>2</sub>, e incluso pueden llegar a formar parte de los procesos de generación de gradientes de protones a través de las membranas celulares.<sup>4</sup>

El mismo principio de fijar hidrógeno molecular al centro activo durante el proceso catalítico que emplean ciertos enzimas de tipo [NiFe], también es utilizado por otros

<sup>6</sup> a) Fontecilla-Camps, J.C.; Volbeda, A.; Cavazza, C.; Nicolet, Y.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4273. b) Fontecilla-Camps, J.C.; Amara, P.; Cavazza, C.; Nicolet, Y. *Nature* **2009**, *460*, 126.

<sup>7</sup> a) Happe, R. P.; Roseboom, W.; Pierik, A. J.; Albracht, S. P. J.; Bagley, K. A. *Nature* **1997**, *385*, 126. b) Pierik, A. J.; Hulstein, M.; Hagen, W.R.; Albracht, S. P. J. *Eur. J. Biochem.* **1998**, *258*, 572. c) Volbeda, A.; Garcin, E.; Piras, C.; de Lacey, A. L.; Fernández, V. M.; Hatchikian, E.C.; Volbeda, A.; Frey, M.; Fontecilla-Camps, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12989.

<sup>8</sup> Wu, L. F.; Mandrand, M. A. *FEMS Microbiol. Rev.* **1993**, *104*, 243.

organismos para regular y controlar la presencia de  $H_2$  y la expresión de los genes necesarios para la biosíntesis de sus hidrogenasas. Estas proteínas reciben el nombre de Hidrogenasas Regulatoras y presentan niveles muy bajos de conversión de  $H_2$ .<sup>9</sup>

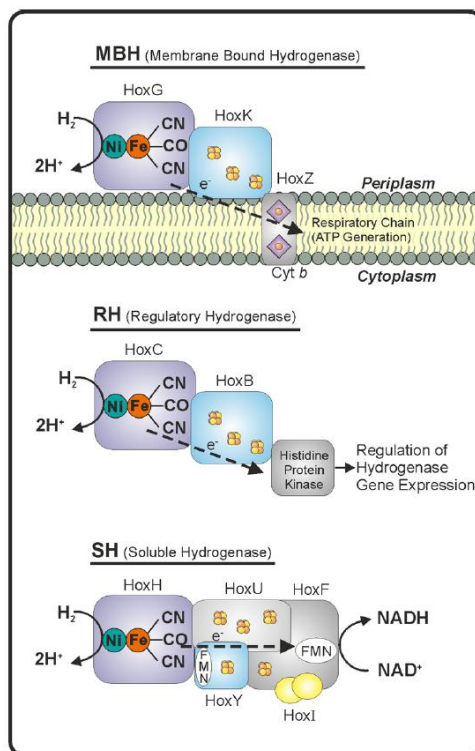


Figura I.3. Ejemplos de localización y función de algunas hidrogenasas [NiFe].

La Figura I.3 muestra tres tipos distintos de hidrogenasas [NiFe] que difieren en su localización, su función y su composición:<sup>10</sup>

- **MBH** *Membrane Bound Hydrogenases* o Hidrogenasas Unidas a la Membrana: Se encuentran ancladas en la parte exterior de la pared celular. Están compuestas por 3 subunidades Hox G, en la que se encuentra el centro activo, Hox K y Hox Z.
- **RH** *Regulatory Hydrogenases* o Hidrogenasas Regulatoras: están compuestas por dos subunidades Hox C donde se encuentra el centro activo y Hox B y tienen la función de regular la expresión de los genes necesarios para la biosíntesis de las hidrogenasas en *Ralstonia eutropha*.

<sup>9</sup> a) Bernhard, M.; Buhrke, T.; Bleijlevens, B.; de Lacey, A. L.; Fernández, V. M.; Albracht, S. P. J.; Friedrich, B. J. *Biol. Chem.* **2001**, 276, 15592. b) Pierik, A. J.; Schmelz, M.; Lenz, O.; Friedrich, B.; Albracht, S. P. J. *FEBS Lett.* **1998**, 438, 231.

<sup>10</sup> Burgdorf, T.; Lenz, O.; Buhrke, T.; van der Linden, E.; Jones, A. K.; Albracht, S. P. J.; Friedrich, B. J. *Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 10, 181.

- **SH Soluble Hydrogenases** o Hidrogenasas solubles: este tipo también son conocidas como hidrogenasas reductoras de  $\text{NAD}^+$ , se encuentran disueltas en el citoplasma y están compuestas de cuatro subunidades mayores, Hox X, Hox U, Hox F y Hox I.

Muchas de las hidrogenasas que ha sido posible cristalizar, purificar y cuya actividad catalítica ha sido probada tienen carácter bidireccional, es decir, trabajan tanto en la oxidación como en la generación de hidrógeno, dependiendo del contexto fisiológico en el que se vean envueltas en la célula.<sup>11</sup> Por lo general, las hidrogenasas de tipo [NiFe] son más activas en procesos de oxidación de  $\text{H}_2$ , mientras, que las hidrogenasas de tipo [FeFe] lo son en su producción. Su actividad puede medirse mediante distintos ensayos.<sup>12</sup> Por ejemplo, algunos de los ensayos llevados a cabo con hidrogenasas extremadamente activas del tipo [FeFe] han dado como resultado que cada molécula de enzima puede producir aproximadamente  $10^4$  moléculas de  $\text{H}_2$  por segundo a temperatura ambiente. Las respuestas catalíticas publicadas para las de tipo [NiFe] son normalmente mucho más bajas.

El centro activo de estos enzimas está localizado dentro de una matriz proteica muy compleja, que proporciona no solo los ligandos adecuados para los centros metálicos sino también el *bolsillo* ideal para que tengan lugar en él los procesos catalíticos. Además, este bolsillo se encuentra comunicado con la superficie de la proteína por una serie de canales a través de los cuales tanto los productos como los reactivos involucrados en los procesos pueden circular libremente. El conocimiento de estas estructuras proteicas tan complejas ha sido posible gracias al estudio de las diferentes estructuras cristalinas obtenidas, lo que ha ampliado de manera muy significativa las posibilidades de este campo de estudio.

### I.3. Hidrogenasas [FeFe].

Las hidrogenasas de tipo [FeFe] pueden encontrarse en organismos procariotas y eucariotas anaeróbicos, en hongos y en algunas algas verdes,<sup>4</sup> realizándose la mayoría

<sup>11</sup> a) Bastian, N. R.; Wink, D. A.; Lawrence, P.; Wackett, L. P.; Livingston, D. J.; Jordan, L. M.; Fox, J.; Orme-Johnson, W. H.; Walsh, C. T. *In The Bioinorganic Chemistry of Nickel*; Lancaster, J. R., Ed.; VCH Publishers: New York, **1988**; p 227. b) Moura, J. J. G.; Teixeira, M.; Moura, I.; Le Gall, J. *In The Bioinorganic Chemistry of Nickel*; Lancaster, C. R. D., Ed.; VCH Publishers: New York, **1988**; p 191. c) Cammack, R.; Fernández, V. M.; Schneider, K. *In The Bioinorganic Chemistry of Nickel*; Lancaster, C. R. D., Ed.; VCH Publishers: New York, **1988**; p 167.

<sup>12</sup> Cammack, R. *Nature* **1999**, 397, 214.

de los estudios con muestras obtenidas a partir de algas verdes de las especies *Clostridia* y *Desulfovibrio*. El enzima purificado a partir de la bacteria *Clostridium pasteurianum* (Cp) ha dado unos resultados de actividad de generación de H<sub>2</sub> de 3400  $\mu\text{mol min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ . Los cristales de la hidrogenasa (Cpl) se hicieron crecer bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de ditionito sódico como reductor, para eliminar el oxígeno residual y se obtuvieron mediante la técnica de difusión microcapilar por lotes.<sup>13</sup> Por otro lado, la bacteria *Desulfovibrio desulfuricans* (Dd), de la cual también se obtuvieron muestras cristalinas de hidrogenasas, se hace crecer en medios anaeróbios, pero sus enzimas pueden purificarse en condiciones aerobias sin que se produzca su degradación.<sup>14</sup> Una vez que el enzima se encuentra puro, la cristalización se llevó a cabo en una atmósfera controlada, libre de oxígeno, con una proporción de 10% de H<sub>2</sub> y un 90% de N<sub>2</sub>.<sup>14a</sup>

### I.3.1 Estructura cristalina.

Hasta el momento, ha sido posible la obtención de la estructura cristalina de las hidrogenasas de tipo [FeFe] provenientes de tres organismos diferentes: las bacterias *D. desulfuricans* (DdH)<sup>14a</sup> y *C. pasteurianum* (Cpl)<sup>13,15</sup> que proporcionan el holoenzima completo y el alga unicelular *Chlamydomonas reinhardtii* (Cr),<sup>16</sup> que proporciona únicamente un apoenzima de la hidrogenasa que no incluye el cluster principal. Las estructuras resueltas hasta el momento muestran una estructura común para el dominio principal del enzima, consistente en un cluster principal de [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] (Cluster-H) más un cluster auxiliar [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] (Cluster-F), unidos mediante un residuo de cisteína (Figura I.2). En lo que sí pueden encontrarse diferencias en función de las hidrogenasas estudiadas, es en si éstas se presentan en forma de subunidades únicas que incluyen el núcleo catalíticamente activo o en forma de heterotetrámeros, formados por múltiples subunidades.<sup>4,17</sup>

<sup>13</sup> Peters, J. W.; Lanzilotta, W. N.; Lemon, B. J.; Seefeldt, L. C. *Science* **1998**, *282*, 1853.

<sup>14</sup> a) Nicolet, Y.; Piras, C.; Legrand, P.; Hatchikian, C. E.; Fontecilla-Camps, J. C. *Structure* **1999**, *7*, 13. b) Hatchikian, E. C.; Forget, N.; Fernández, V. M.; Williams, R.; Cammack, R. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *209*, 357.

<sup>15</sup> a) Lemon, B. J.; Peters, J. W. *Biochemistry* **1999**, *38*, 12969. b) Pandey, A. S.; Harris, T. V.; Giles, L. J.; Peters, J. W.; Szilagyi, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4533.

<sup>16</sup> Mulder, D. W.; Boyd, E. S.; Sarma, R.; Lange, R. K.; Endrizzi, J. A.; Broderick, J. B.; Peters, J. W. *Nature* **2010**, *465*, 248.

<sup>17</sup> Mulder, D. W.; Shepard, E. M.; Meuser, J. E.; Joshi, N.; King, P. W.; Posewitz, M. C.; Broderick, J. B.; Peters, J. W. *Structure* **2011**, *19*, 1038.



La estructura consensuada por la comunidad científica para el cluster principal  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  (Cluster-H) consiste en un centro bimetálico con dos átomos de hierro unidos mediante un puente azaditiolato (ADT) con un grupo amino en la posición axial (Figura I.4). Los metales se encuentran coordinados a ligandos CO y CN. Además, uno de los átomos de hierro, denominado hierro proximal ( $\text{Fe}_p$ ), está a su vez unido a un cluster auxiliar  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  mediante un residuo de cisteína que actúa de puente a través de su átomo de azufre (Figura I.4). Los dos átomos de hierro se encuentran unidos por un ligando carbonilo puente y los ligandos nitrilo establecen enlaces de hidrógeno con los aminoácidos que rodean el centro activo, al igual que el grupo amino del puente ADT.

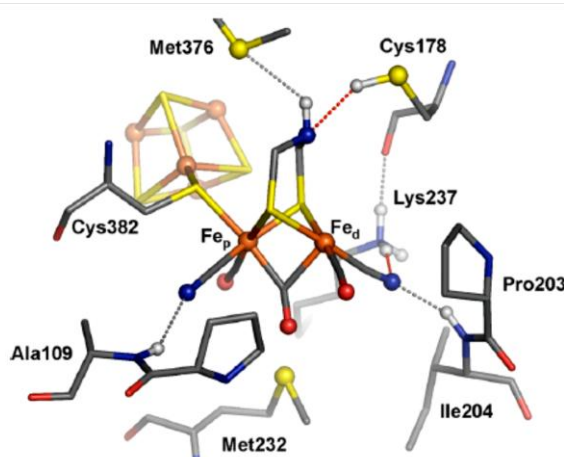


Figura I.4. Modelo cristalográfico estructural de una hidrogenasa  $[\text{FeFe}]$  a partir de una estructura de *Cpl*.<sup>14a,15b</sup>

Muchas de las  $[\text{FeFe}]$ -hidrogenasas contienen en su estructura clusters adicionales de tipo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  o  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ , denominados Clusters-F. Sin embargo, las hidrogenasas provenientes de algas unicelulares sólo contienen el Cluster-H  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$ , que por ello es considerado como el dominio esencial para la actividad catalítica de estos enzimas.

La primera estructura cristalina obtenida a partir de las bacterias *C. pasteurianum* (*Cpl*) se publicó en 1998<sup>13</sup> y puso de manifiesto que el enzima estaba formado por tres clusters  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  y un cluster  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  además del Cluster-H. Uno de los clusters cubano  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  que se encuentra cerca de la superficie de la proteína, está unido a tres residuos de cisteína y uno de histidina, que tiene un papel muy importante en el proceso catalítico, aunque no se encuentre cerca del centro activo. De hecho, si mediante un proceso de mutagénesis se intercambia la histidina por una cisteína o glicina, la actividad catalítica del enzima se ve reducida de manera muy significativa.

En cuanto a la hidrogenasa obtenida de la bacteria *Desulfovibrio desulfuricans* (Dd), esta está formada por dos subunidades, la más pequeña no contiene átomos metálicos y está formada por hélices- $\alpha$  que se envuelven alrededor de la subunidad mayor, que contiene el Cluster-H y dos clusters  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$  adicionales. En la forma oxidada del enzima no se ha observado que se hayan coordinado ni  $\text{OH}^-$  ni  $\text{H}_2\text{O}$  al  $\text{Fe}_d$ .<sup>14a</sup>

### 1.3.2 Relación estructura-función.

A la hora de entender la relación entre la estructura y la funcionalidad de las distintas partes que forman una hidrogenasa, los métodos espectroscópicos han sido herramientas de gran utilidad, ya que técnicas tan sencillas como el FTIR pueden proporcionar mucha información sobre los distintos estados de oxidación del enzima, a través de la comparación de las frecuencias de los ligandos CO coordinados con los átomos de hierro del Cluster-H.<sup>18</sup> La espectroscopía FTIR y la EPR han sido las que más han contribuido a entender los distintos estados de oxidación que puede presentar el Cluster-H y sus estructuras electrónicas<sup>19</sup> y, combinadas con cálculos computacionales, también han sido claves para poder establecer de manera inequívoca la presencia de un átomo de nitrógeno, como átomo central del puente ditiolato.<sup>20</sup>

Determinada la naturaleza y estructura del centro activo se pasó a estudiar el mecanismo a través del cual estos enzimas eran capaces de llevar a cabo la producción de  $\text{H}_2$  a partir de los protones presentes en el medio celular. Para ello se utilizaron cálculos DFT centrados en la subunidad  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  y en el grupo amino presente en el puente. El ciclo catalítico propuesto y el que más concuerda con los datos teórico-experimentales obtenidos hasta la fecha, parte de la especie **H-ox** a partir de la cual se produce una primera reducción monoelectrónica  $[\text{Fe}_d^{\text{II}}\text{Fe}_p^{\text{I}}]/[\text{Fe}_d^{\text{I}}\text{Fe}_p^{\text{I}}]$  que da lugar a la especie **H-red**, que tras una segunda reducción monoelectrónica en el cluster auxiliar  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]$ , genera la especie **H-sred**. Tras protonación del grupo amino del ADT en el medio ácido y reoxidación tanto en el cluster auxiliar como en el  $\text{Fe}_d$  se genera una nueva especie oxidada **H-ox ( $\text{H}^+\text{H}^-$ )** que ha ganado dos protones, que serán los que

<sup>18</sup> Moss, D.; Nabadryk, E.; Breton, J. L. J.; Mäntele, W. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 565.

<sup>19</sup> a) De Lacey, A. L.; Fernández, V. M.; Rousset, M.; Cammack, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4304. b) Lubitz, W.; Reijerse, E.; van Gastel, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4331.

<sup>20</sup> a) Silakov, A.; Wenk, B.; Reijerse, E.; Lubitz, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 6592. b) Erdem, Ö. F.; Schwartz, L.; Stein, M.; Silakov, A.; Kaur-Ghumaan, S.; Huang, P.; Ott, S.; Reijerse, E. J.; Lubitz, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1439.

durante la siguiente etapa formarán la molécula de hidrógeno y regenerarán la especie catalítica inicial **H-ox** haciendo posible que el ciclo se reinicie de nuevo (Figura I.5).<sup>21</sup>

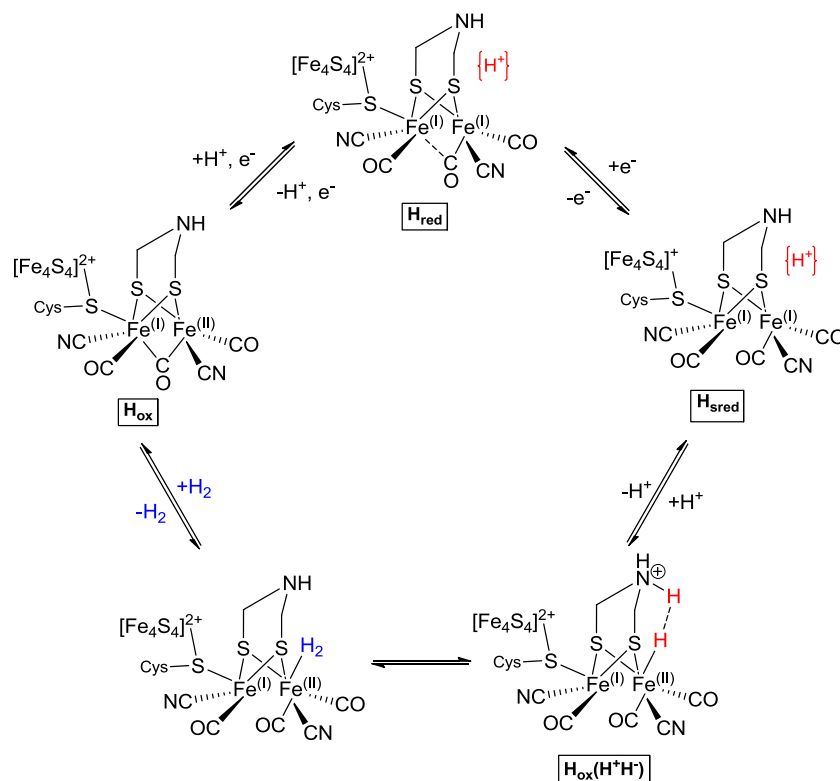


Figura I.5. Ciclo catalítico propuesto para la reducción reversible de H<sup>+</sup> por parte de las hidrogenasas [FeFe].<sup>21a</sup>

#### I.4. Miméticos de [FeFe]-Hidrogenasas.

La publicación de las estructuras cristalinas de las hidrogenasas [FeFe] supuso que diversos grupos de investigación desarrollasen compuestos bio-inspirados en ellas, imitando los hasta entonces inusuales centros activos de estos enzimas. Este fue el punto de partida del diseño de compuestos miméticos de los naturales que pudieran presentar análoga capacidad de producción electrocatalítica de hidrógeno.

El centro activo de las hidrogenasas se simplificó, manteniendo los elementos estructurales necesarios para su actividad catalítica y reduciendo su complejidad para obtener un proceso de síntesis lo más efectivo posible. Por ello, en el diseño se eliminó el cluster auxiliar [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>], sustituyendo el ligando CO puente entre los dos átomos metálicos por un enlace Fe-Fe y completando las esferas de coordinación de los

<sup>21</sup> a) Simmons, T. R.; Berggren, G.; Bacchi, M.; Fontecave, M.; Artero, V. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 270-271, 127. b) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1476.

metales con ligandos CO, susceptibles de ser sustituidos por ligandos de distinta naturaleza para modular las propiedades de los complejos base (Figura I.6).

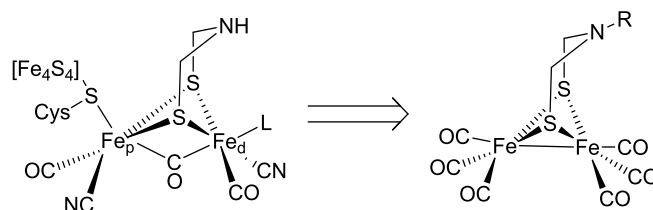
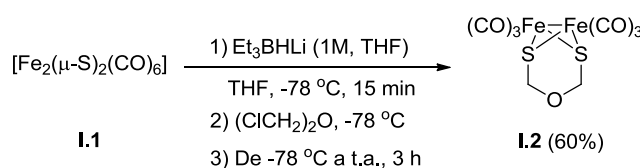


Figura I.6. Simplificación del centro activo de las hidrogenasas [FeFe] a un modelo sintético básico.

Al igual que ocurrió con las estructuras cristalinas, la publicación de los primeros miméticos de hidrogenasas, se realizó en 1999 y de manera prácticamente simultánea por 3 grupos de investigación: Darensbourg<sup>22</sup>, Pickett<sup>23</sup> y Rauchfuss.<sup>24</sup> Desde entonces, han sido muchas las metodologías y alternativas sintéticas utilizadas para la obtención de miméticos con distintas propiedades.

Así, se ha llevado a cabo la modificación del átomo central del puente ditiolato, describiéndose estructuras donde éste puede ser de distinta naturaleza: O, C, S, Sn, Ge o Si.<sup>25</sup>

Song<sup>25a</sup> describió la síntesis del mimético **I.2** cuya cabeza de puente es un átomo de oxígeno, por tratamiento de la sal de litio del complejo **I.1**, generada *in situ* con *bis*-clorometil éter a baja temperatura (Esquema I.1).



Esquema I.1

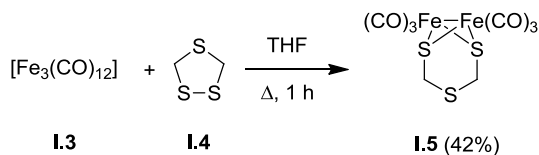
<sup>22</sup> Lyon, E. J.; Georgakaki, I. P.; Reibespies, J. H.; Darensbourg, M. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3178.

<sup>23</sup> Le Cloirec, A.; Best, S. P.; Borg, S.; Davies, S. C.; Evans, D. J.; Hughes, D. L.; Pickett, C. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2285.

<sup>24</sup> Schimdt, M.; Contakes, S. M.; Rauchfuss, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9736.

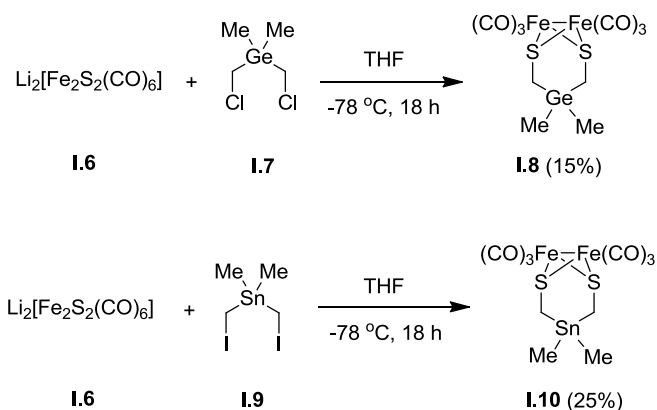
<sup>25</sup> a) Song, L.-C.; Yang, Z.-Y.; Bian, H.-Z.; Liu, Y.; Wang, H.-T.; Liu, X.-F.; Hu, Q.-M. *Organometallics* **2005**, *24*, 6126. b) Song, L.-C.; Yang, Z.-Y.; Hua, Y.-J.; Wang, H.-T.; Liu, Y.; Hu, Q.-M. *Organometallics* **2007**, *26*, 2106. c) Abul-Futouh, H.; Almazahreh, L. R.; Sakamoto, T.; Stessman, N. Y. T.; Lichtenberger, D. L.; Glass, R. S.; Goerls, H.; El-Khateeb, M.; Schollhammer, P.; Mloston, G.; Weigand, W. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 346. d) Apfel, U.-P.; Troegel, D.; Halpin, Y.; Tschierlei, S.; Uhlemann, U.; Görls, H.; Schmitt, M.; Popp, J.; Dunne, P.; Venkatesan, M.; Coey, M.; Rudolph, M.; Vos, J. G.; Tacke, R.; Weigand, W. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 10117.

La síntesis de un mimético cuyo puente estuviese encabezado por un átomo de azufre<sup>25b</sup> se efectuó partiendo del complejo trihierro dodecacarbonilo (**I.3**), por tratamiento con 1,2,4-tritiolano (**I.4**) en THF a reflujo, para obtener el complejo **I.5** con un rendimiento del 42%.



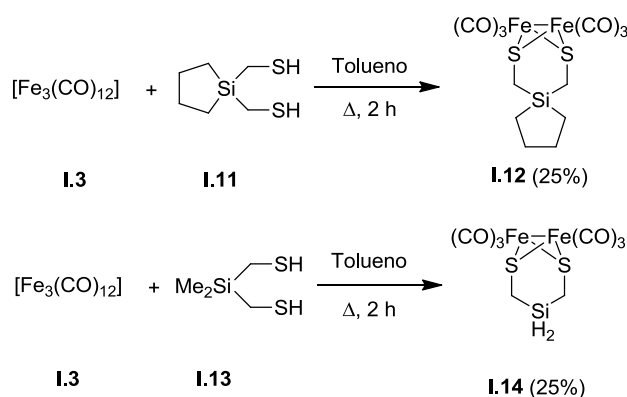
Esquema I.2

También existen ejemplos en los que el átomo central del puente es un metal, como es el caso de los complejos **I.8** y **I.10** descritos por Weigand<sup>25c</sup> y preparados por reacción entre la sal de litio **I.6** y los correspondientes derivados metálicos de germanio **I.7** y estaño **I.9** (Esquema I.3).



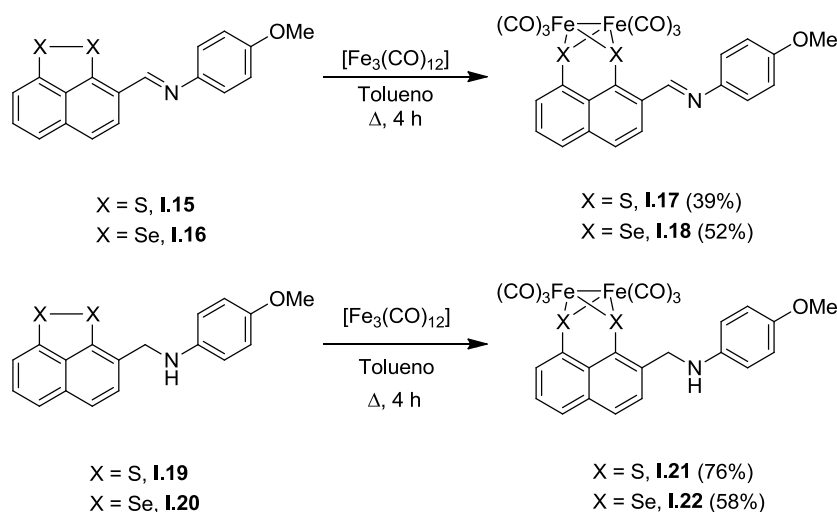
Esquema I.3

El mismo grupo de investigación llevó a cabo la síntesis de miméticos de [FeFe]-hidrogenasas **I.12** y **I.14** que incorporan un átomo de silicio en el puente ditiolato, a partir de  $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$  y los correspondientes ditiolos **I.11** y **I.13** (Esquema I.4).<sup>25d</sup>



Esquema I.4

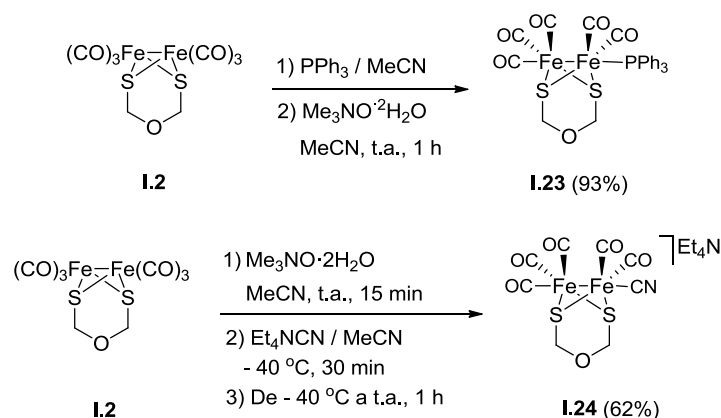
Por otra parte, se han descrito también miméticos de hidrogenasa en los que el puente ditiolato que une los átomos de hierro, está formado por selenio en lugar de azufre (Esquema I.5).<sup>26</sup>



Esquema I.5

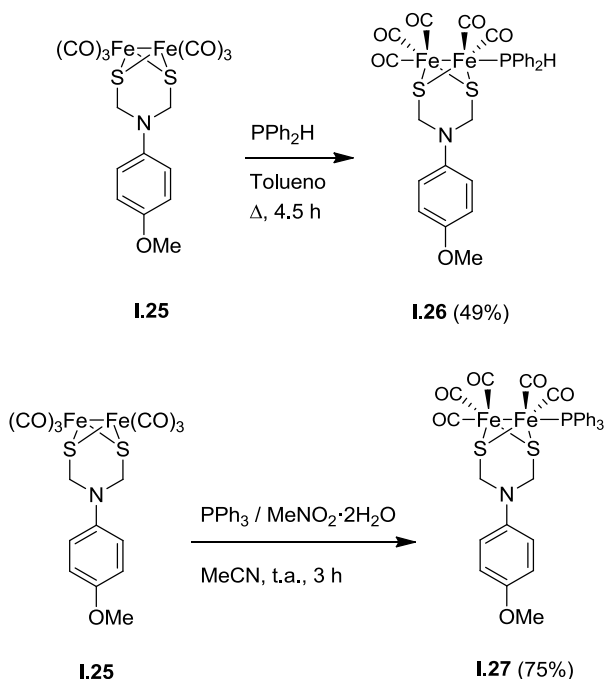
Además de la preparación de miméticos variando la estructura del puente, se han llevado a cabo modificaciones en la esfera de coordinación de los átomos de hierro, generalmente mediante la sustitución de los ligandos CO y CN de los complejos enzimáticos naturales por ligandos más voluminosos para proteger y/o estabilizarlos. Song<sup>25a</sup> preparó los miméticos **I.23** y **I.24** con un puente oxaditiolato y con ligandos isonitrilo o fosfina, a partir del complejo **I.2** (Esquema I.6).

<sup>26</sup> a) Figliola, C.; Male, L.; Horswell, S. L.; Grainger, R. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 19, 3146. b) Figliola, C.; Male, L.; Horton, P. N.; Pitak, M. B.; Coles, S. J.; Horswell, S. L.; Grainger, R. S. *Organometallics* **2014**, 33, 4449.



Esquema I.6

De forma análoga, el mismo grupo de investigación<sup>27</sup> sintetizó miméticos de tipo azaditiolato **I.25** y llevó a cabo cambios en su esfera de coordinación, sustituyendo ligandos CO por distintas fosfinas (Esquema I.7). Los complejos **I.26** y **I.27** se utilizaron para estudiar el efecto de los diferentes ligandos en las propiedades electroquímicas del núcleo  $[\text{FeFe}]$  de los complejos.



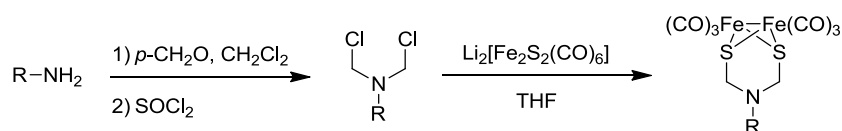
Esquema I.7

En esta tesis doctoral nos planteamos el desarrollo de miméticos de hidrogenasas siguiendo la estructura base descrita en la Figura I.6, por lo que nos centraremos en los métodos de síntesis descritos hasta la fecha para este tipo de estructuras nitrogenadas.

<sup>27</sup> Song, L. C.; Ge, J.H.; Zhang, X.G.; Liu, Y.; Hu, Q. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3204.

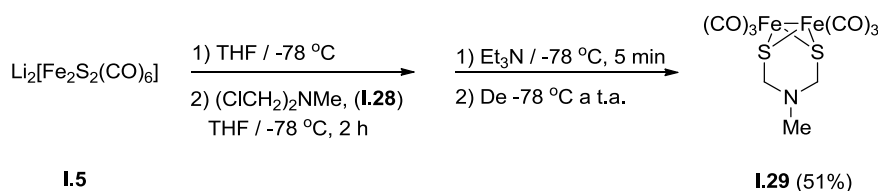
### I.5. Métodos de síntesis de miméticos con puente Azaditiolato.

Los métodos de síntesis descritos en la bibliografía para este tipo de miméticos se basan en tres aproximaciones generales, las cuales parten siempre de una amina primaria y del complejo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{CO})_6]$ .<sup>28</sup> La primera alternativa (Esquema I.8) consiste en una secuencia de *bis*-clorometilación de la amina con paraformaldehído y cloruro de tionilo y posterior reacción del producto clorometilado con la sal de litio del complejo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{CO})_6]$ .



Esquema I.8

Mediante esta metodología se han sintetizado una gran variedad de miméticos de distinta complejidad estructural. Uno de los derivados más sencillos fue el descrito por Lawrence y Rauchfuss,<sup>29</sup> por tratamiento de una disolución en THF de la sal de litio **I.5** con una disolución en THF de la amina clorometilada **I.28** a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y posterior tratamiento con trietilamina para eliminar el exceso de ácido. En estas condiciones se aisló el complejo **I.29** por cristalización en hexano con un 51% de rendimiento (Esquema I.9).



Esquema I.9

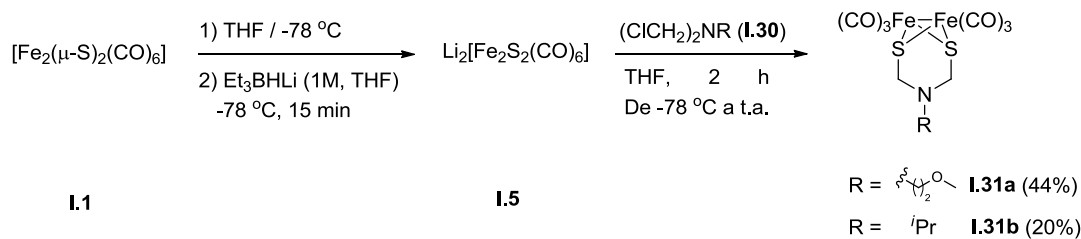
Esta aproximación ha sido empleada por otros autores para llevar a cabo la síntesis de los complejos derivados de 2-metoxietilamina (**I.31a**) e isopropilamina (**I.31b**), partiendo de los derivados bis-clorometilados **I.30** y del complejo  $[\text{Fe}(\mu\text{-S})_2(\text{CO})_6]$  **I.1** (Esquema I.10).<sup>30</sup>

<sup>28</sup> Li, Y.; Rauchfuss, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7043.

<sup>29</sup> Lawrence, J. D.; Li, H.; Rauchfuss, T. B.; Benard, M.; Rohmer, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1768.

<sup>30</sup> Capon, J.-F.; Ezzaher, S.; Gloaguen, F.; Pétillon, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Davin, T. J.; McGrady, J. E.; Muir, K. W. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 2052.

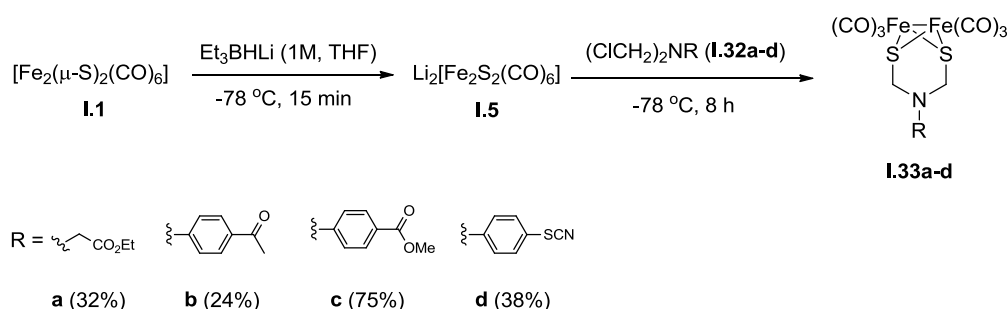




Esquema I.10

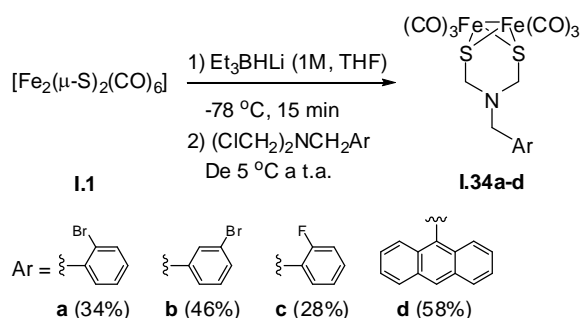
También se ha utilizado un procedimiento análogo para preparar los complejos **I.33a-d**, distintamente sustituidos en el puente azaditiolato (

Esquema I.11).<sup>31</sup> Así, a partir de una disolución del complejo **I.1** en THF a -78 °C, por reacción con Et<sub>3</sub>BHLi, se genera el complejo **I.5**, el cual se hace reaccionar con los correspondientes derivados clorometilados **I.32a-d** para obtener finalmente los complejos **I.33a-d** con rendimientos moderados.



Esquema I.11

La preparación de los correspondientes ADT-derivados *N*-bencil sustituidos se recoge en el Esquema I.12.<sup>32,33</sup>



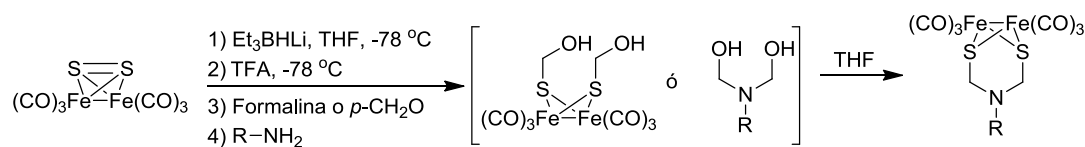
Esquema I.12

<sup>31</sup> Song, L.-C.; Ge, J.-H.; Liu, X.-F.; Zhao, L.-Q.; Hu, Q.-M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5701.

<sup>32</sup> Wang, F.; Wang, M.; Liu, X.; Jin, K.; Dong, W.; Sun, L. *Dalton Trans.* **2007**, 3812.

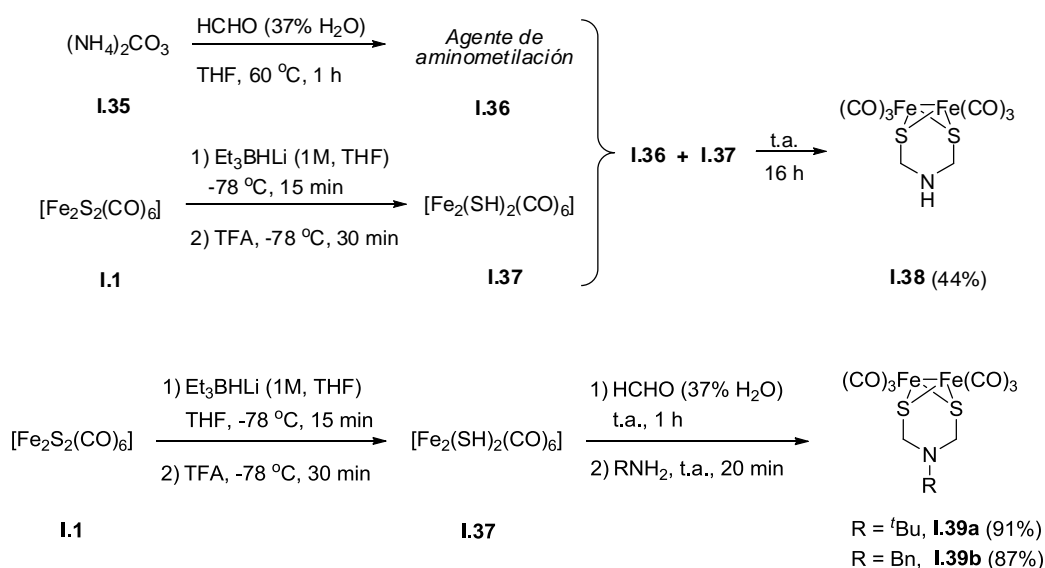
<sup>33</sup> Gao, S.; Duan, Q.; Jiang, D.-Y. *Acta Cryst. E*, **2007**, 63, 1999.

La segunda alternativa sintética para acceder a miméticos de hidrogenasa que contienen el fragmento azatiolato se representa en el Esquema I.13. Esta aproximación consiste en mezclar los tres componentes de la reacción, el complejo  $[(\mu\text{-SH})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ , la amina y el aldehído que proporcionará los metilenos del puente. Existe cierta controversia sobre cuál es la especie que sufre la hidroximetilación, aunque en las referencias bibliográficas en las que se usa este procedimiento no se caracterizan las especies intermedias.



Esquema I.13.

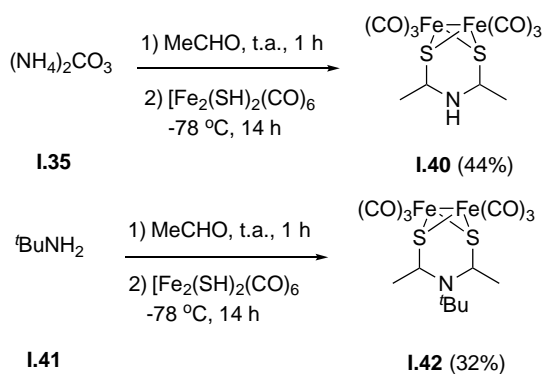
Centrándose en esta alternativa sintética, Rauchfuss<sup>34</sup> ha descrito la síntesis de complejos de tipo ADT-[FeFe] (Esquema I.14). Así, se ha preparado el compuesto **I.38** que no se encuentra sustituido en el átomo de nitrógeno, usando formaldehído y  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (**I.35**); o los compuestos *N*-sustituídos como **I.39a** y **I.39b** empleando otras aminas. Adicionalmente, se ha podido aislar y caracterizar mediante RMN y difracción de rayos X, el intermedio de reacción  $[\text{Fe}(\text{SCH}_2\text{OH})_2(\text{CO})_6]$ , que es altamente inestable.<sup>34b</sup>



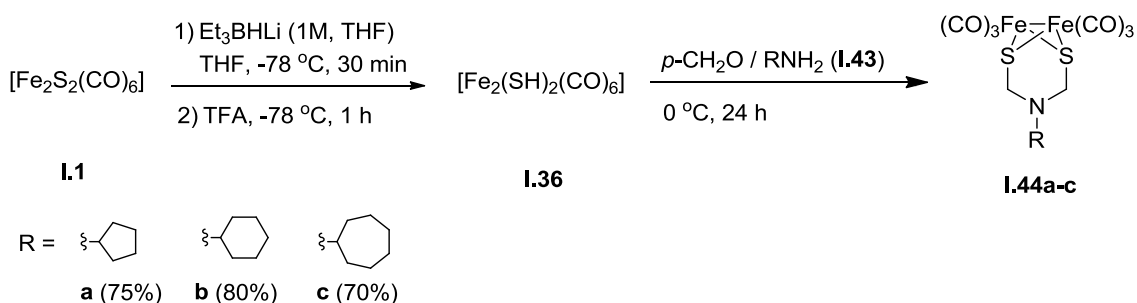
Esquema I.14.

<sup>34</sup> a) H. Li, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 726. b) Stanley, J. L.; Rauchfuss, T. B. *Organometallics* **2007**, 26, 1907.

Se han preparado también estructuras derivadas de aldehídos distintos de formaldehído.<sup>35</sup> Así, la reacción de  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (**I.35**), *tert*-butilamina (**I.41**) y acetaldehído, generó los correspondientes complejos **I.40** y **I.42** con rendimientos del 44% y el 32% respectivamente (Esquema I.15).



Usando esta aproximación, otros autores<sup>36</sup> han preparado una serie de complejos **I.44a-c** derivados de las cicloalquilaminas **I.43a-c**, con excelentes rendimientos (Esquema I.16).

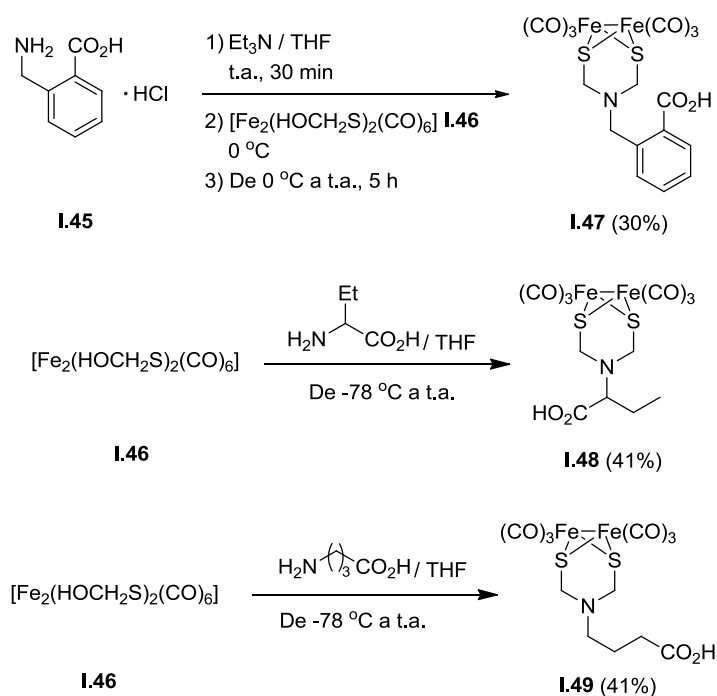


Akerman y colaboradores,<sup>37</sup> realizaron la síntesis de complejos ADT-[FeFe] derivados a partir de aminoácidos, empleando esta aproximación sintética (Esquema I.17). El interés del estudio residía en evaluar la influencia del grupo carboxilo en el mecanismo de electrocatalisis de estos miméticos de hidrogenasa. Los resultados concluyeron que la presencia del grupo ácido incorporado en la molécula no tiene efectos relevantes en el proceso electrocatalítico.

<sup>35</sup> Stanley, J. L.; Heiden, Z. M.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R.; De Gioia, L.; Zampella, G. *Organometallics* **2008**, 27, 119.

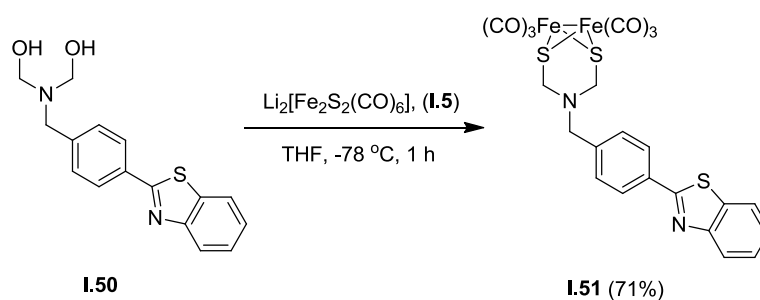
<sup>36</sup> Si, Y.; Ma, C.; Hu, M.; Chen, H.; Chen, C.; Liu, Q. *New J. Chem.* **2007**, 31, 1448.

<sup>37</sup> Gao, W.-M.; Sun, J.-L.; Åkerman, T.; Li, M.-R.; Eriksson, L.; Sun, L.-C.; Åkerman, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2537.



Esquema I.17

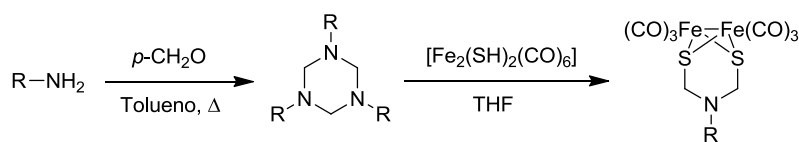
Uno de los derivados estructuralmente más complejos sintetizados a través de esta metodología fue descrito por Gao,<sup>38</sup> que sintetizó el derivado **I.51** a partir de la correspondiente amina *bis*-hidroximetilada **I.50** y la sal de litio del complejo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{CO})_6]$  **I.5** (Esquema I.18). El compuesto **I.51** se caracterizó mediante técnicas espectroscópicas convencionales y su estructura se confirmó inequívocamente mediante difracción de rayos X.



Esquema I.18

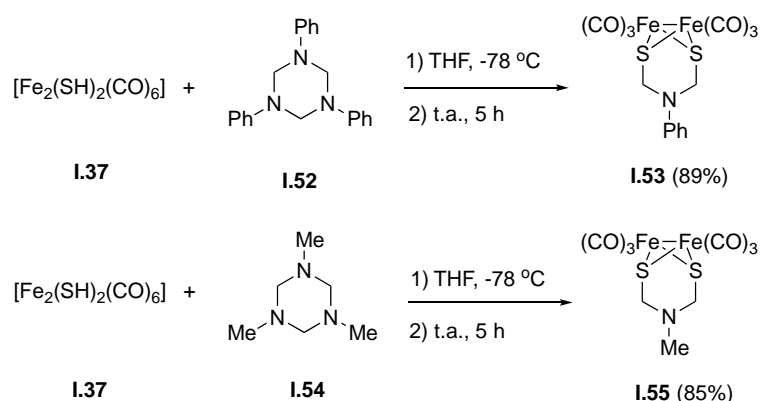
Finalmente, la tercera ruta para sintetizar miméticos de hidrogenasa conteniendo un puente ADT consiste en hacer reaccionar la amina con formaldehído para formar trímeros, que se tratan con el complejo  $[(\mu\text{-SH})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  en TFH para generar el compuesto deseado (Esquema I.19).

<sup>38</sup> Gao, S.; Duan, Q.; Jiang, D.-Y. *Acta Cryst. E* **2012**, 68, 315.



Esquema I.19

Esta aproximación es una alternativa al método de la clorometilación (ver arriba) y de hecho proporciona mejores resultados, aunque se ha explorado muy poco. Como se indica en el Esquema I.20 los complejos **I.53** y **I.55** se obtienen con excelentes rendimientos. En el caso de **I.55**, mediante esta ruta se le obtiene con un 85% de rendimiento, frente al 51% con el que se prepara por la ruta de clorometilación.<sup>34a</sup>



Esquema I.20

## I.6. Comportamiento electroquímico de los miméticos de [FeFe]-hidrogenasas.

Las hidrogenasas (Figura I.5) producen hidrógeno a través de un proceso redox en un medio prótico, por lo que para evaluar la capacidad de un nuevo sistema susceptible de comportarse como un mimético de hidrogenasa, es necesario previamente estudiar sus propiedades electroquímicas.<sup>39</sup> El valor del potencial de reducción del núcleo de [FeFe] y la reversibilidad del proceso, constituyen el primer grupo de datos que posteriormente se complementan con el análisis de la respuesta electrocatalítica en medios ácidos.

### I.6.1. Efecto del sustituyente en los puentes ADT.

Los valores habituales del primer potencial de reducción descritos en la bibliografía para los complejos con puente azaditiolato-[FeFe] están en el rango de -1.2 a -1.7 V (medidas generalmente obtenidas utilizando como disolventes MeCN o mezclas

<sup>39</sup> Felton, G. A. N.; Mebi, C. A.; Petro, B. J.; Vannucci, A. K.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L. J. *Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2681.

MeCN-H<sub>2</sub>O)<sup>39,40</sup>. Estos valores de potencial de reducción se asignan al proceso [Fe<sup>I</sup>Fe<sup>I</sup>]/[Fe<sup>0</sup>Fe<sup>I</sup>] en el complejo. Generalmente se produce otra onda de reducción a valores más negativos (> -1.7 V) asignables al proceso [Fe<sup>0</sup>Fe<sup>I</sup>]/[Fe<sup>0</sup>Fe<sup>0</sup>] y que a veces no se observa por quedar fuera de la ventana del disolvente.

En el caso de ADT-derivados de aminas alifáticas, no existe una correlación clara entre el potencial de reducción y la naturaleza del sustituyente R de la amina del puente.<sup>39</sup> Por ejemplo los complejos **I.37**, **I.30** y **I.54** (Figura I.7) sólo muestran una diferencia de 30 mV entre sus potenciales de reducción. Sin embargo, en el caso de ADT-derivados con un grupo arilo unido al átomo de nitrógeno, se ha podido establecer una clara influencia de la naturaleza electrodonadora o electroattractora de los sustituyentes en el anillo sobre el potencial de reducción.<sup>41</sup> De este modo, la reducción del complejo [μ-SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>)Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>] **I.57** se produce aproximadamente a un potencial 140mV más negativo que el [μ-SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>)Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>] **I.58**, lo que sugiere que la presencia del sustituyente en posición *para* del anillo aromático tiene un notable efecto sobre la densidad electrónica del núcleo [FeFe].

La influencia de la presencia del átomo nitrógeno puente en los ADT-derivados también ha sido estudiada. De hecho, los valores de los potenciales de reducción de miméticos de hidrogenasa con puentes carbonados [(μ-PDT) Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>] **I.59** (PDT = S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S) son notablemente más negativos que los de los correspondientes ADT-derivados.<sup>42</sup> Es necesario notar que el puente ADT se encuentra presente en las [FeFe] hidrogenasas naturales.

<sup>40</sup> Rauchfuss, T. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2107.

<sup>41</sup> Liu, T.; Wang, M.; Shi, Z.; Cui, H.; Dong, W.; Chen, J.; Akemark, B.; Sun, L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4474.

<sup>42</sup> Mejia-Rodriguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12004.

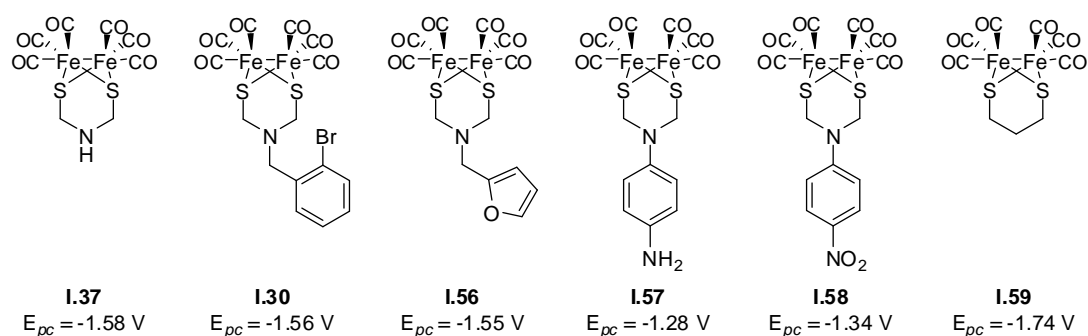


Figura I.7. Medidas realizadas en acetonitrilo a concentración  $10^{-3}$  M utilizando  $[n\text{Bu}_4\text{N}]\text{PF}_6$  como electrolito.

### I.6.2. Influencia de los ligandos.

La sustitución de los ligandos CO de la esfera de coordinación de los átomos de Fe es un factor que puede producir cambios muy significativos en los valores de los potenciales redox de los complejos. Por ejemplo, y como era de esperar, la sustitución de ligandos  $\pi$ -aceptores (CO) por otros  $\sigma$ -dadores (fosfinas) dificulta la reducción del metal, aunque por otra parte aumenta la estabilidad del complejo y facilita su aislamiento y manejo (Figura I.8).<sup>39</sup> La variación del potencial de reducción observado depende de la naturaleza de la fosfina y diversos estudios parecen sugerir que los efectos son aditivos, por lo que la sustitución de múltiples ligandos CO en el complejo implicaría miméticos con valores de potencial de reducción muy negativos y por tanto ineficaces.

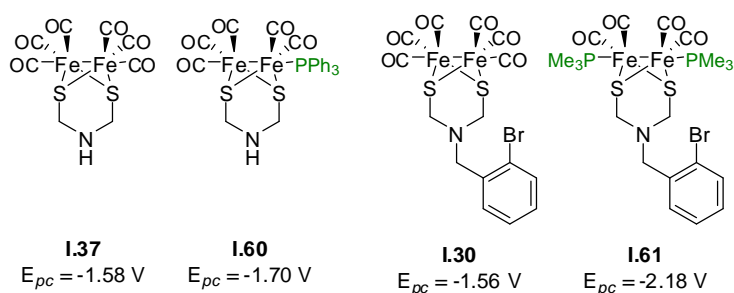
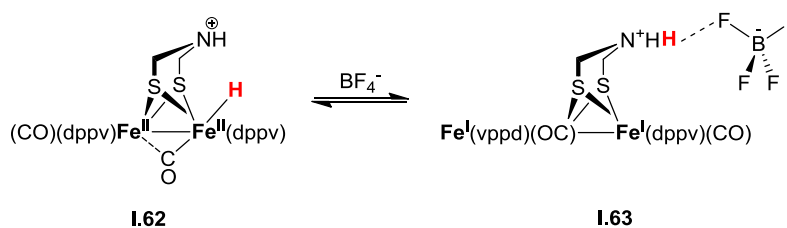


Figura I.8 Medidas realizadas en acetonitrilo a concentración  $10^{-3}$  M utilizando  $[n\text{Bu}_4\text{N}]\text{PF}_6$  como electrolito.

La influencia de los ligandos no sólo repercute en los valores del potencial de reducción del proceso  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]$ . Como se ha indicado en el mecanismo de la Figura I.5, el proceso de generación de  $\text{H}_2$  en  $[\text{FeFe}]$ -hidrogenasas implica reducción y protonación del núcleo de hierro, por lo que tanto los valores del potencial de reducción como el  $\text{p}K_a$  son fundamentales en el proceso. En el caso de los miméticos de ADT, la incorporación del átomo de nitrógeno (un centro básico adicional),

condiciona e influye sobre la protonación del núcleo de hierro. En los ADT-miméticos  $[\text{Fe}_2(\text{ADT})(\text{CO})_6]$ , con 6 ligandos CO, la basicidad de la amina ( $\text{p}K_a = 8$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>43</sup> es muy superior a la de los núcleos de hierro ( $\text{p}K_a < 2.6$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), por lo que la protonación de estas especies tiene lugar preferentemente sobre el átomo de nitrógeno del puente azaditiolato. Sin embargo, esta situación cambia con la sustitución de los ligandos CO. Por ejemplo, en el complejo  $[\text{Fe}_2(\text{ADT})(\text{CO})_4(\text{PMe}_3)_2]$ , el valor del  $\text{p}K_a$  del grupo amino aumenta ( $\text{p}K_a = 10.2$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), pero el enlace Fe-Fe se hace también mucho más básico; de hecho, su basicidad se incrementa más de 12 unidades de  $\text{p}K_a$ . La basicidad de los núcleos de hierro aumenta todavía más en el caso del complejo  $[\text{Fe}_2(\text{ADT})(\text{CO})_2(\text{dppv})_2]$ , siendo aún más básicos que el grupo amino. Estudios sobre la protonación de estos complejos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  han puesto de manifiesto la existencia de un delicado equilibrio entre las dos especies protonadas (Esquema I.21).



Esquema I.21.

### I.6.3. Generación de Hidrógeno.

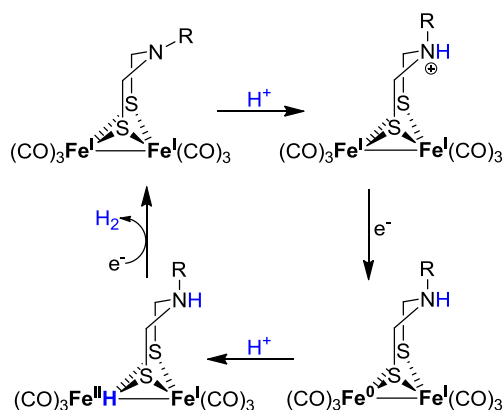
Para evaluar la respuesta de un mimético de hidrogenasa a la evolución catalítica de hidrógeno se realizan estudios de voltamperometría cíclica en presencia de ácidos. Estos estudios determinan la capacidad de un complejo de actuar como catalizadores en la reducción de protones a valores de potencial bajos. En ellos se analiza la modificación de la intensidad de corriente del proceso redox, según se incrementa la concentración de ácido y se estudia si se producen desplazamientos catódicos o anódicos relevantes.

La estructura del complejo de partida condiciona, como se ha indicado anteriormente, su comportamiento ácido-base y por tanto influye decisivamente sobre el mecanismo de generación de  $\text{H}_2$ , un proceso que requiere la intervención de 2

<sup>43</sup> Raamata, E.; Kaupmeesa, K.; Ovsjannikova, G.; Trummalb, A.; Kutta, A.; Saamea, J.; Koppela, I.; Kaljuranda, I.; Lippinga, L.; Rodimaa, T.; Pihla, V.; Koppela, I. A.; Leito, I. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26 162.



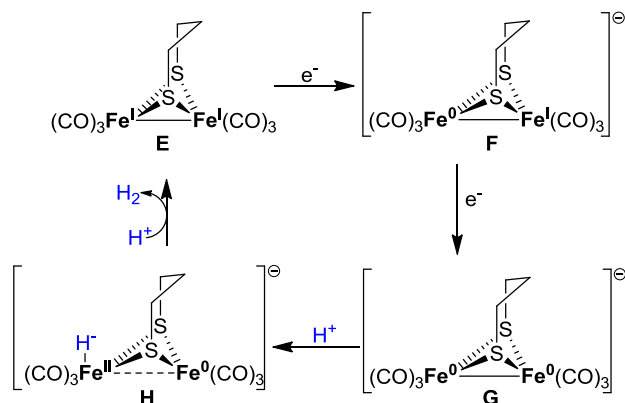
protones y 2 electrones. El Esquema I.22 muestra el mecanismo generalmente propuesto para el proceso de generación de  $H_2$  a partir de un complejo con estructura ADT- $[Fe_2S_2]$ . El comportamiento observado experimentalmente para este tipo de complejos sugiere que la basicidad del grupo amino del puente en **A** conduce, en presencia de ácidos, a la protonación del átomo de nitrógeno, siendo este complejo protonado **B** la especie electrocatalíticamente activa. La secuencia implica además la reducción monoelectrónica de uno de los átomos de hierro para dar la especie **C**, protonación (**D**) y finalmente reducción y extrusión de una molécula de  $H_2$ . Globalmente el proceso combina etapas químicas (protonación, C) y electroquímicas (reducción, E). La secuencia de eventos *químico-electroquímico-químico-electroquímico* del mecanismo mostrado en el Esquema I.22 se suele denominar Mecanismo *CECE*.<sup>41</sup>



Esquema I.22. Representación del mecanismo de tipo CECE.

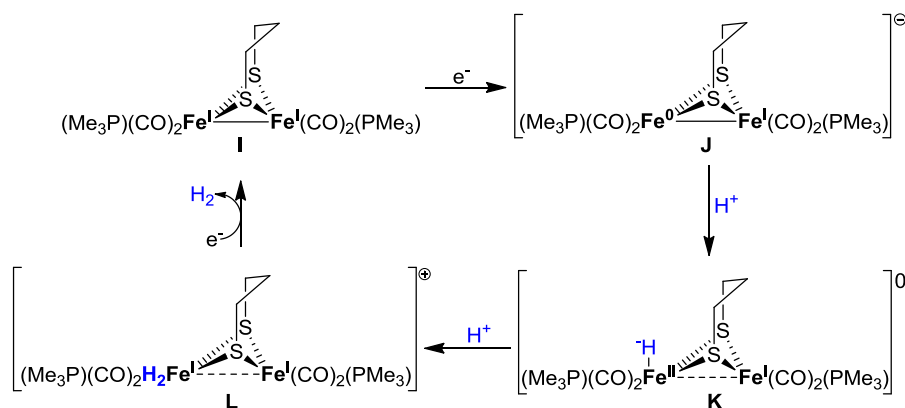
Como es lógico, los miméticos de hidrogenasa con estructuras carbonadas en el puente ditiolato tendrán, en presencia de ácidos, un comportamiento diferente al mostrado en el anterior, ya que la basicidad del complejo no puede venir condicionada por la presencia de un átomo de nitrógeno como ocurría en sus análogos los ADT-derivados. En función de su estructura (naturaleza del puente ditiolato, tipo de ligandos unidos al Fe...), se han propuesto diferentes mecanismos para el proceso de generación de  $H_2$  empleando este tipo de complejos como electrocatalizadores. El Esquema I.23 recoge un mecanismo propuesto para un complejo con estructura PDT- $[Fe_2S_2]$  con 6 ligandos CO (pdt =  $CH_2CH_2CH_2$ ). Los datos experimentales sugieren que en este caso la generación de  $H_2$  implica dos procesos consecutivos de reducción sobre los núcleos de hierro (formación de los aniones **F** y **G**), seguidos por dos etapas

de protonación, es decir, se trata de un proceso *electroquímico-electroquímico-químico-químico* (EECC).<sup>44</sup>



Esquema I.23. Representación del mecanismo de tipo CECE.

La naturaleza de los ligandos en la esfera de coordinación de los átomos de Fe es un factor que puede producir cambios muy significativos en los valores de los potenciales redox de los complejos y que afecta notablemente a la basicidad del núcleo de hierro. Por ello, es de esperar que complejos con estructura PDT-[Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>], análogos al complejo E del Esquema I.23 pero en los que se han sustituido ligandos CO por fosfinas, se comporten de modo diferente en los procesos de generación de H<sub>2</sub>. El Esquema I.24 recoge el mecanismo propuesto para un complejo I que incorpora ligandos PMe<sub>3</sub> y para el que se ha propuesto un mecanismo de generación de H<sub>2</sub> consistente en una secuencia *electroquímica-química-química-electroquímica* (mecanismo ECCE).



Esquema I.24.

En definitiva, el comportamiento de los miméticos de [FeFe]-hidrogenasas como catalizadores en la generación de hidrógeno está condicionado por su estructura.

<sup>44</sup> Mejía-Rodríguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12004.

Aunque existen datos en la bibliografía que nos permiten establecer mecanismos *tipo* para interpretar su papel como electrocatalizadores, cada complejo requiere de un estudio detallado que proporcione información sobre su comportamiento en presencia de ácidos y que permita evaluar la influencia de los factores electrónicos y estructurales sobre las diferentes etapas del proceso.

**I.7. Objetivos.**

El objetivo general de esta parte de la memoria es el desarrollo de una metodología eficiente, robusta y versátil para incorporar un mimético de [FeFe]-ADT-Hidrogenasa en toda una serie de estructuras multifuncionalizadas: nucleobases, nucleósidos, sistemas metálicos, complejos luminiscentes, etc, y posterior estudio de sus propiedades electroquímicas y electrocatalíticas.

La metodología se basa en la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por Cu(I) (CuAAC), por lo que la molécula clave es una azida incorporada a la estructura de un complejo ADT-[Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]. La preparación de este compuesto y su capacidad para generar diversidad estructural en complejos miméticos de [FeFe]-hidrogenasas será uno de los objetivos del trabajo.

Se evaluarán también las propiedades electroquímicas de los miméticos preparados y se llevará a cabo un estudio en presencia de ácidos para determinar su capacidad para actuar como electrocatalizadores en la generación de H<sub>2</sub>.



**CAPÍTULO II**  
**SÍNTESIS DE MIMÉTICOS DE [FeFe]-HIDROGENASAS**  
**MEDIANTE CICLOADICIÓN CuAAC**



## II. SÍNTESIS DE MIMÉTICOS DE [FeFe]-HIDROGENASAS MEDIANTE CICLOADICIÓN CuAAC.

### II.1. Introducción.

Como ha sido reconocido por gran parte de la comunidad científica,<sup>45</sup> existen dos alternativas para utilizar los procesos enzimáticos en la producción de hidrógeno a gran escala. La primera es el empleo de organismos vivos, híbridos-bioinorgánicos o sistemas enzimáticos soportados,<sup>46</sup> mientras que la segunda alternativa se basa en la síntesis de moléculas pequeñas que actúen como imitadores o miméticos sencillos de estas enzimas.

Los miméticos de hidrogenasas han sido ampliamente estudiados en los últimos años debido a la similitud estructural existente entre el centro activo de dichos enzimas y los complejos  $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ . Modificaciones de esta estructura base han

---

<sup>45</sup> a) *Compendium of Hydrogen Energy Volume 1: Hydrogen Production and Purification*, Subramani, V.; Basile, A.; Veziroğlu, T. N. Eds. Elsevier, **2015**. b) Dincer, I.; Zamfirescu, C. *Sustainable Hydrogen Production*, Elsevier, **2016**. c) *Compendium of Hydrogen Energy Volume 4: Hydrogen Use, Safety and the Hydrogen Economy*, M. Ball, A. Basile, T. N. Veziroğlu, Eds. Elsevier, **2016**.

<sup>46</sup> Ejemplos seleccionados: a) Reisner, E.; Powell, D. J.; Cavazza, C.; Fontecilla-Camps, J. C.; Armstrong, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18457. b) Brown, K.A.; Dayal, S.; Ai, X.; Rumbles, G.; King, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9672. c) Brown, K. A.; Wilker, B.; Boehm, M.; Dukovic, G.; King, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5627.



permitido la síntesis de [FeFe]-biomiméticos con potenciales de reducción bajos y reversibles en medios polares, entre 0 y -2.20 V, y que presentan estabilidad suficiente para ser utilizados en la producción catalítica de hidrógeno.<sup>47</sup> Entre las modificaciones estructurales realizadas en el modelo biomimético básico destacan la incorporación de fuentes de electrones en el núcleo-[FeFe],<sup>48</sup> el diseño de estructuras autoensambladas,<sup>49</sup> o la transferencia directa de electrones mediante el empleo de núcleos-[FeFe] con átomos de silicio en su estructura.<sup>50</sup>

Las aproximaciones sintéticas descritas hasta el momento en la bibliografía son versátiles y permiten la preparación de estructuras con cierta complejidad estructural, sin embargo, fallan a la hora de incorporar la subunidad [FeFe] en moléculas que portan grupos funcionales reactivos o sensibles a condiciones de reacción ácidas, como el SOCl<sub>2</sub>, o altas temperaturas. La cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I) entre alquinos terminales y azidas (CuACC)<sup>51</sup> no requiere condiciones de reacción agresivas ni altas temperaturas y además es compatible con una gran variedad de grupos funcionales y sustratos sensibles. La experiencia previa de nuestro grupo de investigación nos ha permitido sintetizar una amplia variedad de compuestos organometálicos y bio-organometálicos utilizando esta metodología.<sup>52</sup>

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes decidimos explorar el uso de la metodología CuAAC como alternativa para la introducción del fragmento [(μ-SR)<sub>2</sub>Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub>] en distintos sustratos, utilizando como *building block* la azida

<sup>47</sup> Ejemplos representativos en: a) Li, H.; Rauchfuss T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 726. b) Na, Y.; Pan, J.; M. Wang, M.; Sun, L. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3813. c) Gao, S.; Fan, J.; Sun, S.; Peng, X.; Zhao, J. *Hou Dalton Trans.* **2008**, 2128. d) Li, P.; Wang, M.; Chen, L.; Liu, J.; Zhao, Z.; Sun, L. *Dalton Trans.* **2009**, 1919. e) Camara, J. M.; Rauchfuss, T. B. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 26. f) Zheng, D.; M. Wang, M.; Chen, L.; Wang, N.; Sun, L. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1555. g) Yu, T.; Zeng, Y.; Chen, J.; Li, Y.-Y.; Yang, G.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5631. Artículos de revisión: h) Schilter, L.; Camara, J. M.; Huynh, M. T.; Hammes-Schiffer, S.; Rauchfuss, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8693.

<sup>48</sup> Samuel, A. P. S.; Co, D. T.; Stern, C. L.; Wasielewski, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8813.

<sup>49</sup> Kluwer, A. M.; Kapre, R.; Hartl, F.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Brouwer, A. M.; van Leeuwen, P. W. N. W.; Reek, J. N. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2009**, *106*, 10460.

<sup>50</sup> Goy, R.; Apfel, U.-P.; Elleouet, C.; Escudero, D.; Elstner, M.; Gorls, H.; Talarmin, J.; Schollhammer, P.; Gonzalez, L.; Weigand W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4466.

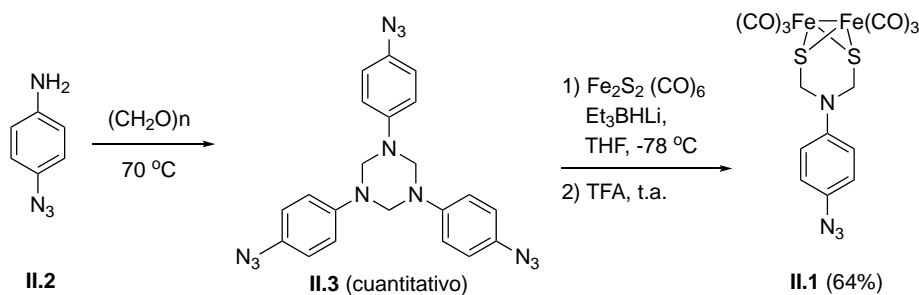
<sup>51</sup> Artículos de revisión sobre reacciones entre azidas y alquinos catalizadas por Cu(I) ver: a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2952. b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51. c) Binder, W. H.; Sachsenhofer R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15. d) Nandivada, H.; Jiang, X., Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197.

<sup>52</sup> Ejemplos seleccionados: a) Montenegro, H. E.; Ramirez-Lopez, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798. b) de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Ramirez-Lopez, P.; Sierra, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1054. c) Frutos, M.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 11174. d) Frutos, M.; Gomez-Gallego, M.; Giner, E. A.; Sierra, M. A.; Ramirez de Arellano, C. *Dalton* **2018**, *47*, 9975.

$[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(4\text{-N}_3\text{C}_6\text{H}_4)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  (**II.1**). En el presente capítulo se presenta esta aproximación sintética como metodología alternativa para la síntesis de miméticos de [FeFe]-hidrogenasas más sofisticados que los descritos hasta la fecha.<sup>53</sup>

## II.2. Síntesis de la azida $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(4\text{-N}_3\text{C}_6\text{H}_4)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ .

La síntesis de la azida  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(4\text{-N}_3\text{C}_6\text{H}_4)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  (**II.1**), compuesto clave para el desarrollo de este proyecto, se llevó a cabo en 2 etapas siguiendo la metodología descrita en el Esquema II.1. La *p*-azidoanilina (**II.2**) se trató con *p*-formaldehído en cloroformo a 70 °C, durante 48 horas para dar lugar intermedio hexahidro-1,3,5-*p*-azidofenil-s-triazina (**II.3**), que fue completamente caracterizado por métodos espectroscópicos y analíticos. El espectro de <sup>1</sup>H RMN de este trímero muestra las señales características del anillo aromático *p*-sustituido, junto con un singlete a 4.82 ppm correspondiente a los metilenos del anillo de triazina (69.6 ppm en <sup>13</sup>C RMN). El FTIR muestra una banda intensa a 2094 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la frecuencia de vibración del grupo azida.



Esquema II.1

La posterior reacción de **II.3** con el complejo  $[(\mu\text{-SH})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ , generado *in situ*, por tratamiento del complejo  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{CO})_6]$  con  $\text{Et}_3\text{BHLi}$  en THF a -78 °C, seguido de reacción de la sal de litio formada con TFA, también a baja temperatura, dió lugar a la formación de la azida **II.1** con un rendimiento global del 64%. Su estructura se determinó mediante métodos espectroscópicos y analíticos. En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observa el singlete correspondiente al puente metileno del fragmento ADT a 4.31 ppm, considerablemente apantallado respecto a **II.3** al encontrarse ahora unido a un átomo de azufre. Este apantallamiento de la señal también es significativo en el

<sup>53</sup> La aproximación contraria usando una cicloadición de tipo CuAAC entre una azida y un intermedio de alquilnilfenil [FeFe] se ha utilizado para anclar la subunidad-[FeFe] a una superficie de grafito. Ver: Ahmed, M. E.; Dey, S.; Mondal, B.; Dey, A. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8188.

caso del  $^{13}\text{C}$  RMN, donde la señal correspondiente a los metilenos aparece a 50.0 ppm. El FTIR permite observar las bandas características de los ligandos CO a 2074, 2035 y  $1996\text{ cm}^{-1}$ . La determinación inequívoca de la estructura fue posible mediante difracción de Rayos X de una muestra cristalina obtenida por difusión lenta de hexano en una disolución saturada del compuesto **II.1** en DCM (Figura II.1).

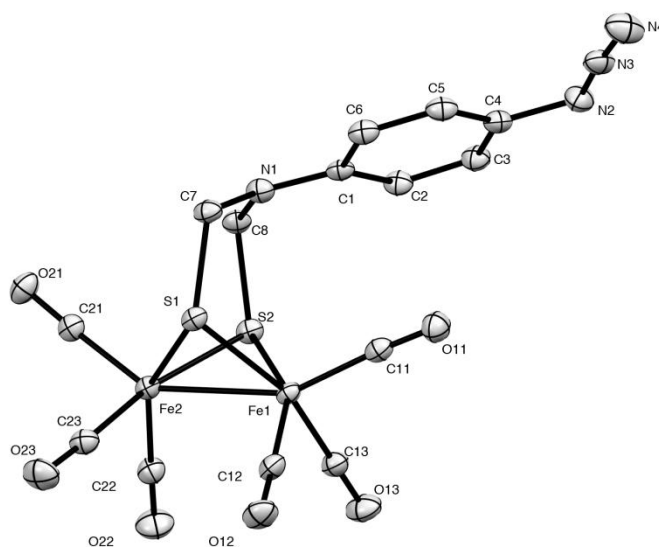


Figura II.1. Diagrama molecular del compuesto **II.1**. (50% probabilidad)

La longitud del enlace Fe–Fe en el compuesto **II.1** es de  $2.5051(3)\text{ Å}$ , valor que se encuentra dentro del rango de otras estructuras de tipo  $[(\mu\text{-S}_2\text{R})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ , descritas en la bibliografía ( $2.486 - 2.588\text{ Å}$ ).<sup>54</sup> Sin embargo, esta distancia es más corta que la existente entre los átomos de hierro de los centros activos de las hidrogenasas naturales, que aunque no se encuentran unidos mediante un enlace metálico, si lo están mediante un ligando CO puente. En la hidrogenasa obtenida a partir de *Ddl* la distancia Fe–Fe es aproximadamente  $2.55\text{ Å}$  y en la obtenida a partir de *Cpl* es aproximadamente  $2.62\text{ Å}$ .<sup>55</sup>

Además, la estructura de rayos X del compuesto **II.1** muestra cómo los dos átomos de hierro y el ligando puente azaditiolato *N*-sustituido forman dos metalaciclos de 6 átomos fusionados. El metalaciclo correspondiente al Fe(2) adopta una conformación de silla con el sustituyente del nitrógeno N(1) orientado hacia el átomo de Fe(1).

<sup>54</sup> Estructuras encontradas en CSD Noviembre 2018; The Cambridge Structural Database; Groom, C.R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. *Acta Cryst.* **2016**, B72, 171–91.

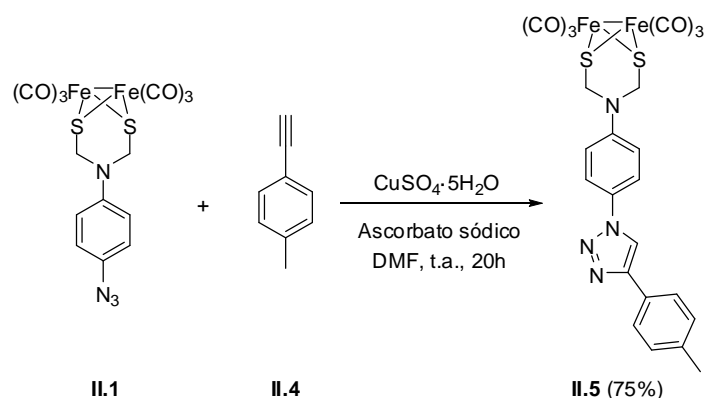
<sup>55</sup> a) Nicolet, Y.; Lacey, A. L.; Vernede, X.; Fernandez, V. M.; Hatchikian E. C.; Fontecilla-Camps, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1596. b) Peters, J. W.; Lanzilotta, W. N.; Lemon B. J.; Seefeldt L. C. *Science*, **1998**, 282, 1853.

Asimismo, el metalaciclo formado por el Fe(1) adopta una conformación de bote con una distancia Fe(1)⋯N(1) de 3.472(1) Å. El nitrógeno del grupo amino N(1) no presenta una geometría plana, sino que la suma de los ángulos de enlace C–N–C es de 355.6(1)° con el grupo N–R en posición axial respecto a los dos metalaciclos. Esta conformación inesperada implica distancias intramoleculares pequeñas del N(1) y el C-ipso del grupo *N*-areno con el ligando carbonilo más próximo [N(1)⋯C(11) 3.525(2) y C(1)⋯C(11) 3.221(2) Å]. Además, el plano del *N*-areno es prácticamente paralelo al ligando CO más próximo, con solo 2.6° de inclinación. Ésto ha sido previamente descrito en la bibliografía como una interacción a larga distancia entre el areno y el ligando, que da lugar a una apertura del ángulo de enlace C–Fe–Fe del ligando monóxido implicado.<sup>24c,47c</sup> Debido a este efecto, en el compuesto **II.1** el ángulo C(11)–Fe(1)–Fe(2) es 7.33(4)° mayor que el ángulo C(21)–Fe(2)–Fe(1).<sup>56</sup>

Como prueba de concepto para determinar la viabilidad de la azida **II.1** en procesos de cicloadición catalizados por Cu(I), se ensayó la reactividad de la misma con el alquino **II.4**, un compuesto sencillo y comercial. La reacción se llevó a cabo en presencia de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O/ascorbato sódico como fuente de Cu(I), a temperatura ambiente y utilizando DMF como disolvente. En estas condiciones se obtuvo el derivado de triazol **II.5** como único producto de reacción y con un rendimiento del 75% tras cromatografía en columna sobre gel de sílice (Esquema II.2).

La estructura del producto **II.5** se estableció mediante métodos espectroscópicos y analíticos, observándose en el espectro de <sup>1</sup>H RMN la señal característica del triazol a 8.09 ppm, junto con el singlete correspondiente al puente metileno a 4.38 ppm, que prácticamente no varía su desplazamiento químico respecto a la azida de partida. El FTIR permite observar las bandas características de los ligandos CO a 2111, 2083, 2031, 2000 y 1964 cm<sup>-1</sup>. Probada la compatibilidad de la azida **II.1** con las condiciones de reacción estándar de un proceso CuAAC, el siguiente objetivo fue el estudio de su reactividad con distintos alquinos de naturaleza orgánica y organometálica y con diversos grados de complejidad estructural.

<sup>56</sup> Wang, W.; Wang, H.; Si, W.; Tung, C.; Wu, L. *Dalton Trans.* **2009**, 2712.



Esquema II.2

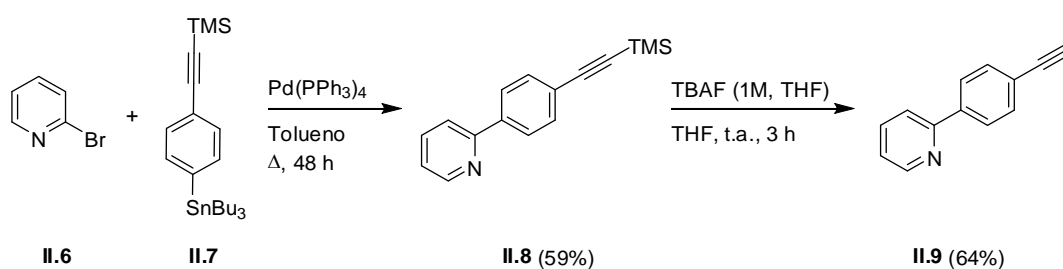
## II.2. Síntesis de alquinos terminales.

Se ha planteado la síntesis de distintos tipos de alquinos:

- I: Alquino derivado de 2-fenilpiridina.
- II: Alquinos derivados de nucleobases.
- III: Alquinos derivados de nucleósidos.
- IV: Alquino en marcador luminiscente.
- V: Alquinos organometálicos.

### II.2.1. Alquino derivado de 2-fenilpiridina.

La síntesis de la 2-(4-etinilfenil)piridina (II.9) se llevó a cabo mediante acoplamiento de Stille entre la 2-bromopiridina (II.6) y el estannano II.7 y posterior desprotección del intermedio II.8 formado con TBAF en THF (Esquema II.3). Este procedimiento permite obtener II.9 con un rendimiento del 64% y es una alternativa que mejora el procedimiento descrito en la bibliografía para la obtención de este compuesto.<sup>57</sup>

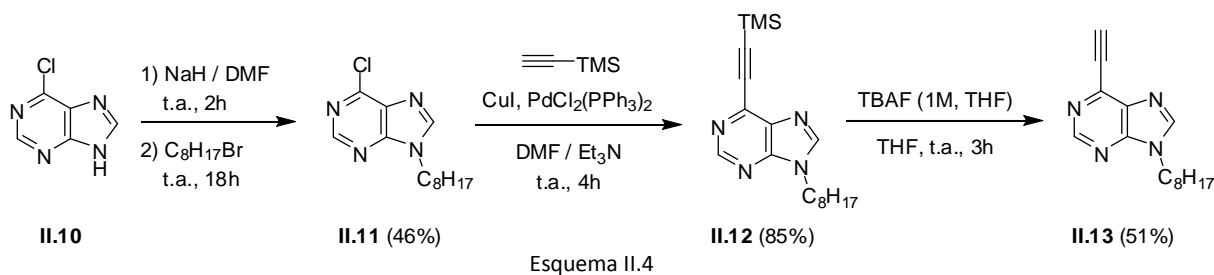


Esquema II.3

<sup>57</sup> Wanhua, W.; Wenting, W.; Shaomin, J.; Huimin, G.; Peng, S.; Keli, H.; Lina, C.; Jingyin, S.; Jianzhang, Z. *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 9775.

### II.2.2. Alquinos derivados de nucleobases.

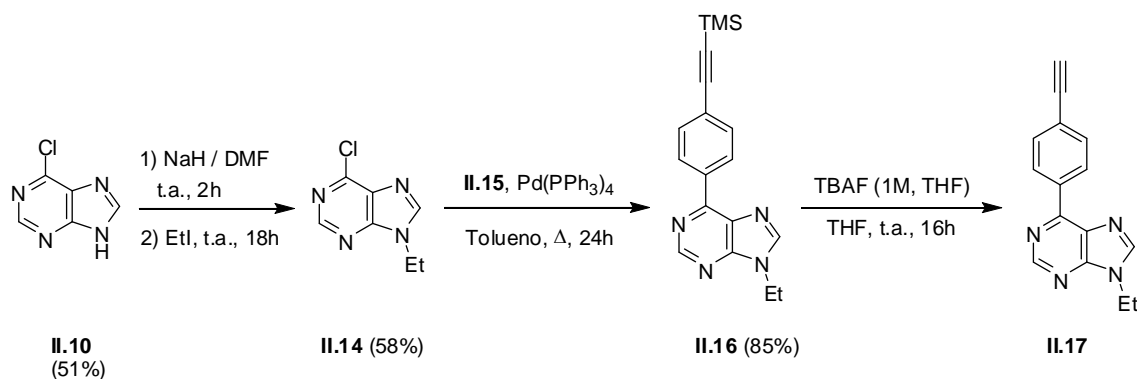
Los alquinos derivados de bases nitrogenadas, especialmente los derivados de purina, incorporan diversas posiciones reactivas en su estructura, lo que les convierte en sustratos de gran interés para el estudio de la reactividad de la azida **II.1**. Se ha llevado a cabo la incorporación del alquino terminal a partir de derivados en posiciones C6 y N9 del anillo de purina.



La síntesis del alquino **II.13** (Esquema II.4) se llevó a cabo mediante una secuencia sintética inspirada en la descrita en la bibliografía para sustratos similares.<sup>58</sup> Mediante alquilación de la 6-cloropurina (**II.10**) con bromuro de octilo en HNa/DMF, se preparó el derivado alquilado **II.11** (46%), el cual se hizo reaccionar mediante acoplamiento de Sonogashira con TMS acetileno en DMF:Et<sub>3</sub>N dando lugar al compuesto **II.12** con un 85% de rendimiento. La desprotección del alquino con TBAF en THF proporcionó el alquino **II.13** con un rendimiento en producto aislado del 51%.

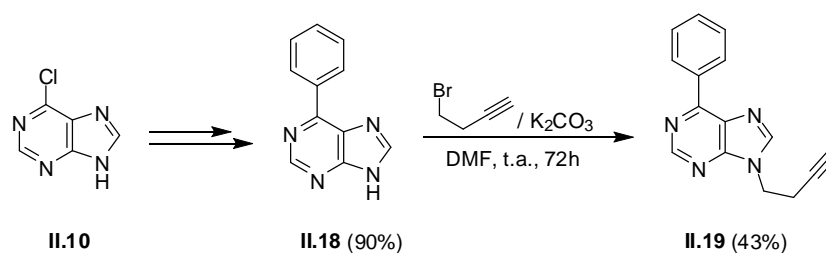
Por otro lado, la alquilación de la 6-cloropurina con yoduro de etilo en las condiciones descritas en la bibliografía<sup>58</sup> proporcionó el derivado alquilado en N9 **II.14** (85%), que se hizo reaccionar con el 4-[2-(trimetilsilil)etnil]fenil]estannano (**II.15**) mediante acoplamiento de tipo Stille, para formar el compuesto **II.16** (85%). La desprotección del alquino por tratamiento con TBAF en THF dió lugar al compuesto **II.17** con un 51% de rendimiento (Esquema II.5).

<sup>58</sup> Hocek, M.; Dvoráková, H.; Cisarová, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 1560.



Esquema II.5

También partiendo de la 6-cloropurina (**II.10**), se llevó a cabo la síntesis de un alquino que incorpora el fragmento del triple enlace unido a través del N9 de la nucleobase, en vez de a través del C6 como ocurría en los casos anteriores. Para ello, tras una secuencia previamente descrita<sup>59</sup> de protección de la posición N9 como THP-derivado, acoplamiento de tipo Suzuki con ácido fenil borónico y desprotección, se aisló el compuesto **II.18**, el cual por tratamiento con 4-bromo-1-butino en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF proporcionó el alquino **II.19** con un rendimiento en producto aislado del 43% (Esquema II.6).



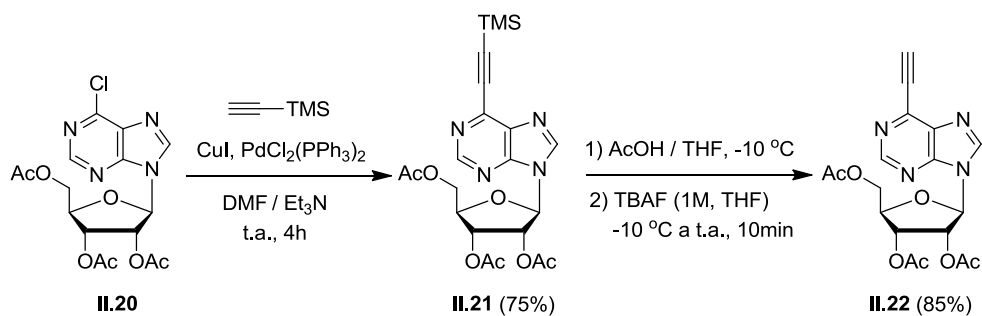
Esquema II.6

### II.2.3. Alquinos derivados de nucleósidos.

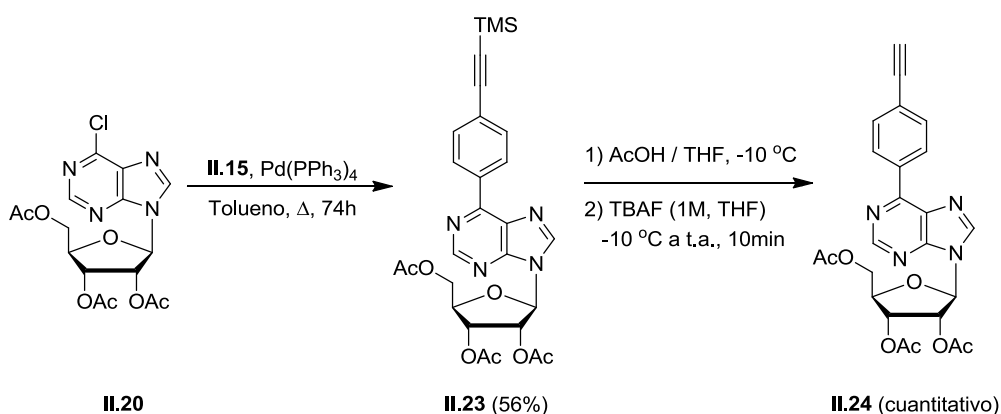
El siguiente paso consistió en incrementar el grado de complejidad estructural incorporando en la estructura de la nucleobase el fragmento de ribosa presente en los nucleósidos y que incluye el lábil enlace glicosídico. Para ello se utilizó como reactivo de partida la 6-cloro-9-(β-D-acetil-β-D-ribofuranosil)purina (**II.20**) y se siguió la metodología descrita en la bibliografía<sup>60</sup> para la obtención del alquino **II.22**, mediante secuencia de acoplamiento de tipo Sonogashira con TMS acetileno y desprotección con TBAF en medio ácido, condiciones imprescindibles para evitar la ruptura del enlace O-glicosídico en la desprotección (Esquema II.7).

<sup>59</sup> Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvoráková, H. J. *Med. Chem.* **2000**, 439, 1817.

<sup>60</sup> Naus, P.; Votruba, I.; Hocek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, 69, 1955.



Por otro lado, el alquino **II.24** se preparó combinando las metodologías sintéticas utilizadas en la obtención de **II.16** y **II.22**, por reacción de 6-cloro-9-(β-D-acetil-β-D-ribofuranosil)purina (**II.20**) y el 4-[2-(trimetilsilil)etnil]fenil]estannano (**II.15**) mediante acoplamiento de tipo Stille en tolueno en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador, para dar el intermedio **II.23** que, por posterior tratamiento con TBAF en THF en medio ácido, forma el alquino **II.24** con rendimiento cuantitativo (Esquema II.8).

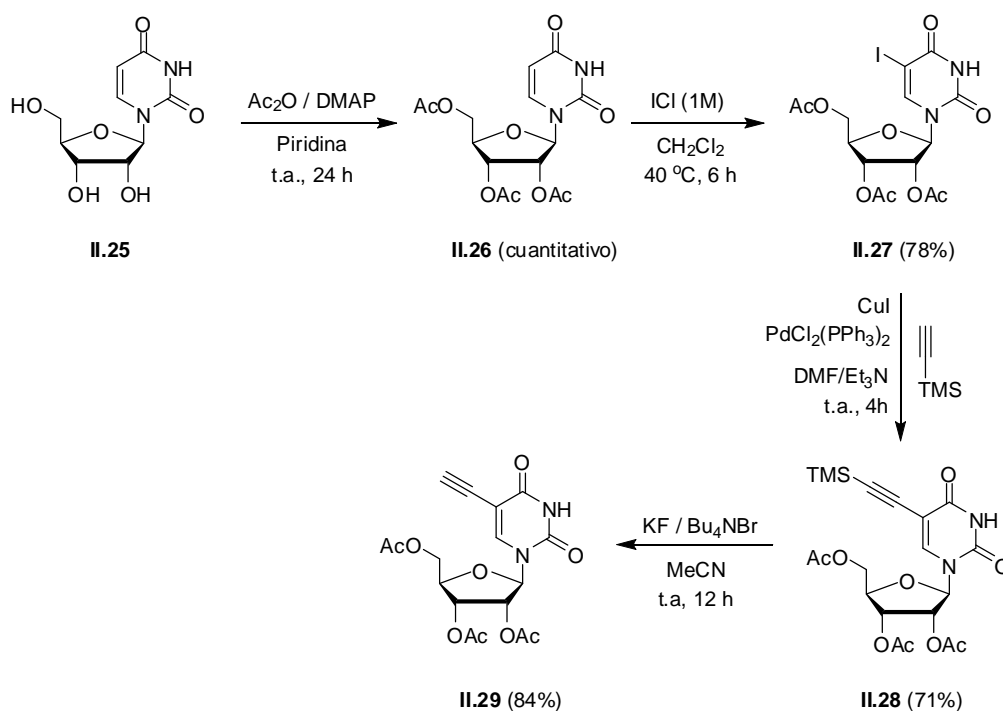


La síntesis de alquinos derivados de nucleósidos se completó con la preparación del alquino **II.29** derivado de pirimidina, a partir de la uridina y mediante una secuencia sintética descrita en la bibliografía (Esquema II.9).<sup>61</sup> Así, la uridina (**II.25**) se hizo reaccionar con anhídrido acético en piridina para dar lugar al derivado tris-*O*-acetilado **II.26**, el cual, al tratarse con yoduro de monoclóro en diclorometano a 40 °C durante 6 horas forma el derivado yodado **II.27** (78%). El acoplamiento de tipo Sonogashira con TMS acetileno en presencia de  $\text{CuI}$  y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalizadores y posterior

<sup>61</sup> Claudio-Montero, A.; Pinilla-Macua, I.; Fernandez-Calotti, P.; Sancho-Mateo, C.; Lostao, M. P.; Colomer, D.; Grandas, A.; Pastor-Anglada, M. *Mol. Pharmaceutics* **2015**, *12*, 2158.



desprotección del grupo trimetilsililo con KF y  $^n\text{Bu}_4\text{NBr}$  en acetonitrilo, a temperatura ambiente, condujo a la formación del alquino **II.29** con un 84% de rendimiento.



Esquema II.9

#### II.2.4. Alquino en marcador luminiscente.

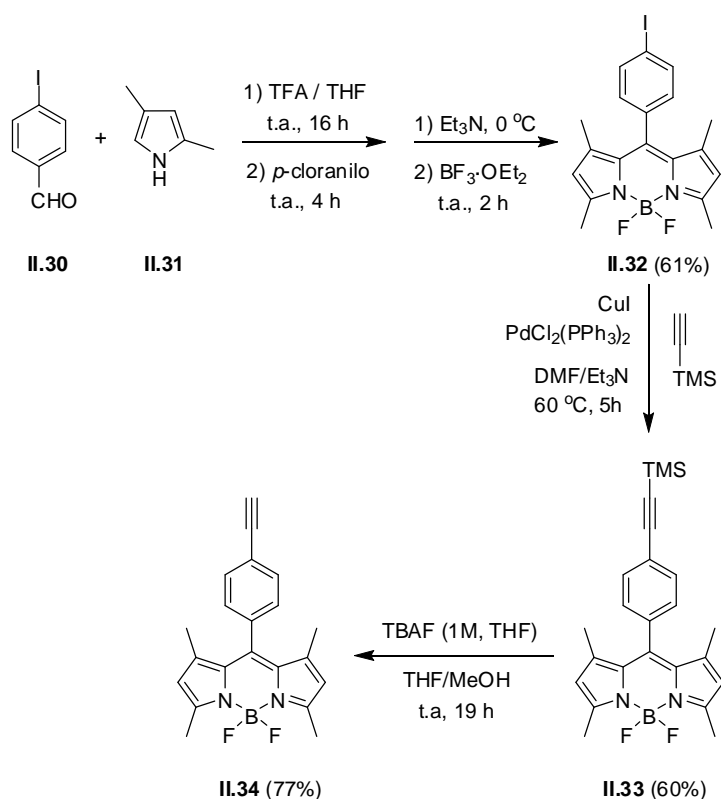
Las moléculas con propiedades luminiscentes como los BODIPYs son sustratos de un gran interés, al ser parte fundamental de multitud de dispositivos optoelectrónicos y por sus aplicaciones como biomarcadores.<sup>62</sup> Por ello, planteamos la síntesis de un alquino terminal incorporado en un esqueleto de BODIPY que nos permitiera estudiar las propiedades de los complejos mixtos hidrogenasa-BODIPY una vez llevada a cabo la reacción con la azida **II.1**.

El alquino **II.34** se sintetizó mediante una metodología descrita en la bibliografía (Esquema II.10),<sup>63</sup> a partir de 4-iodobenzaldehído (**II.30**) y 2,4-dimetilpirrol (**II.31**) obteniéndose el yodo derivado **II.32** (61%), que tras acoplamiento de tipo Sonogashira con TMS acetileno en presencia de CuI y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalizadores, y posterior

<sup>62</sup> Selección de referencias actuales sobre BODIPYs: a) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184. b) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1130. c) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 77. d) Shing, S. P.; Gayathri, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 22, 4689. e) Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2290. f) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6577.

<sup>63</sup> Ast, S.; Fischer, T.; Müller, H.; Mickler, W.; Schwichtenberg, M.; Rurack, K.; Holdt, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2990.

desprotección del grupo trimetilsililo con TBAF en THF/MeOH, condujo a la formación del alquinil-BODIPY **II.34** con un 77% de rendimiento.



Esquema II.10

### II.2.5. Alquinos organometálicos.

La demostrada compatibilidad de la cicloadición catalizada por Cu(I) con distintos alquinos organometálicos, abre la posibilidad de obtener, a partir de la azida **II.1**, nuevas especies polimetálicas que presenten propiedades redox de interés respecto a las de las moléculas precursoras. Por ello, se decidió llevar a cabo la síntesis de distintos alquinos organometálicos: complejos de tipo sándwich (etinilferroceno **II.37**<sup>64</sup> y etinilrutenoceno **II.40**<sup>65</sup>) y half-sandwich (etinilcimantreno **II.43**<sup>66</sup>) mediante las metodologías descritas en la bibliografía.

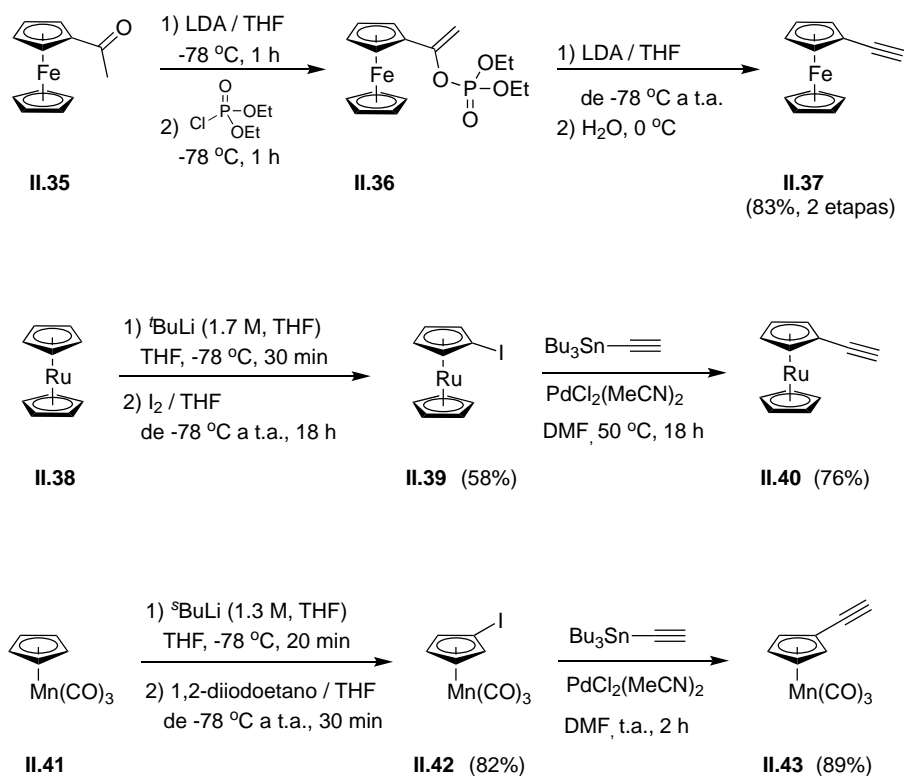
El etinilferroceno se sintetizó como se indica en el Esquema II.11, a partir del acetilferroceno (**II.35**) mediante litiación con LDA y posterior reacción con clorofosfato de dietilo. La litiación del intermedio formado **II.36** y su posterior hidrólisis, condujeron

<sup>64</sup> Doisneau, G.; Balavoine, G.; Fillebeen-Khan, T. J. *Organomet. Chem.* **1992**, 425, 113.

<sup>65</sup> Rausch, M. D.; Siegel, A. J. *Org. Chem.*, **1969**, 34, 1974.

<sup>66</sup> a) Lo Sterzo, C.; Miller, M. M.; Stille, J. K. *Organometallics*, **1989**, 8, 2331. b) Lo Sterzo, C.; Miller, M. M.; Stille, J. K. *Organometallics*, **1990**, 9, 687.

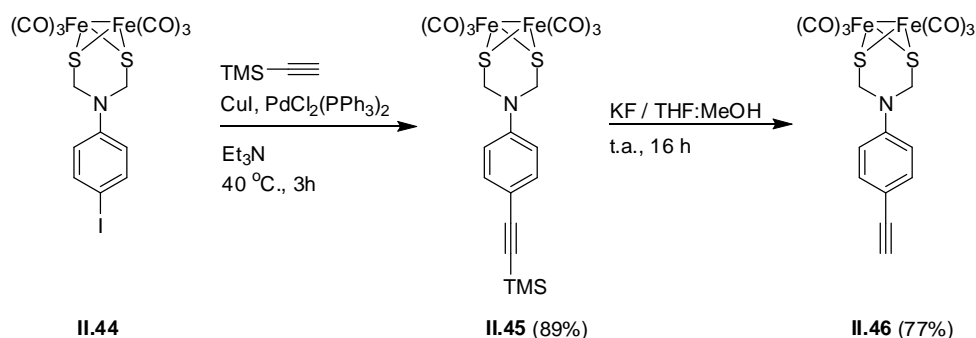
a **II.37** con un 83% de rendimiento tras las dos etapas. En el caso de los derivados de rutenio y manganeso **II.40** y **II.43**, la síntesis comienza con los derivados sandwich y half-sadwich **II.38** y **II.41** respectivamente, que tras litiación, yodación y posterior acoplamiento de tipo Stille en DMF con  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  como catalizador, permite obtener los alquinos deseados con rendimientos del 76% y del 89% respectivamente.



Esquema II.11

Finalmente, se abordó la síntesis de un complejo  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{-N}(p\text{-C}_6\text{H}_4)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  que incorpora un alquino terminal en su estructura. Este complejo, por reacción con la azida **II.1** conduciría a la formación de estructuras  $[\text{FeFe}]$ -diméricas, que podrían tener interesantes propiedades redox.

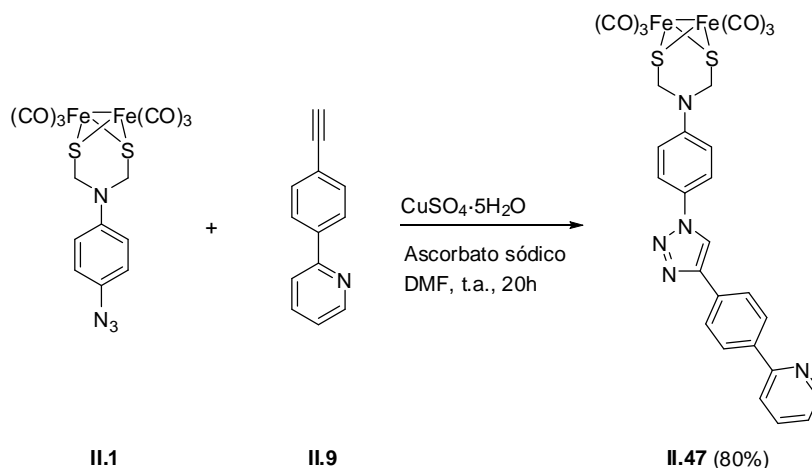
Para la preparación de este compuesto se ha utilizado la secuencia sintética del Esquema II.12 inspirada en el trabajo de Sun y col.<sup>28a</sup> La generación del trimetilsilil derivado **II.45** se realizó en condiciones de acoplamiento de Sonogashira estándar y la desprotección del silano se realizó con KF en una mezcla de THF/metanol a temperatura ambiente, durante 18 horas. El alquino **II.46** se aisló con un rendimiento del 77%.



Esquema II.12

### II.3. Síntesis de miméticos de [FeFe]-hidrogenasa mediante CuAAC.

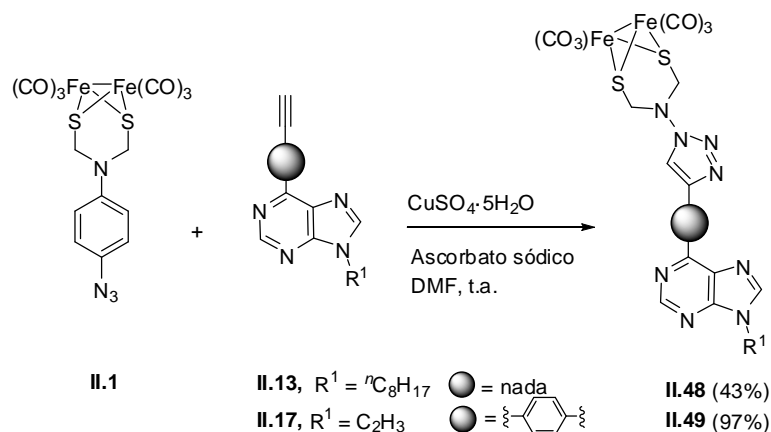
La reacción entre la azida **II.1** y 2-(4-etinilfenil)piridina (**II.9**) se llevó a cabo en las condiciones de reacción previamente ensayadas con 4-etiniltolueno, en presencia de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato sódico como fuente de Cu(I), a temperatura ambiente y utilizando DMF como disolvente. Se obtuvo así el triazol-derivado **II.47** como único producto de reacción con un rendimiento aislado del 80% tras cromatografía en columna sobre gel de sílice (Esquema II.13). El complejo **II.47** incorpora en su estructura un fragmento del 2-fenilpiridina que podría utilizarse como ligando en la preparación de otros complejos metálicos, abriendo la posibilidad de generar complejos mixtos [M]-[FeFe]-hidrogenasa que combinen las propiedades de ambos fragmentos.



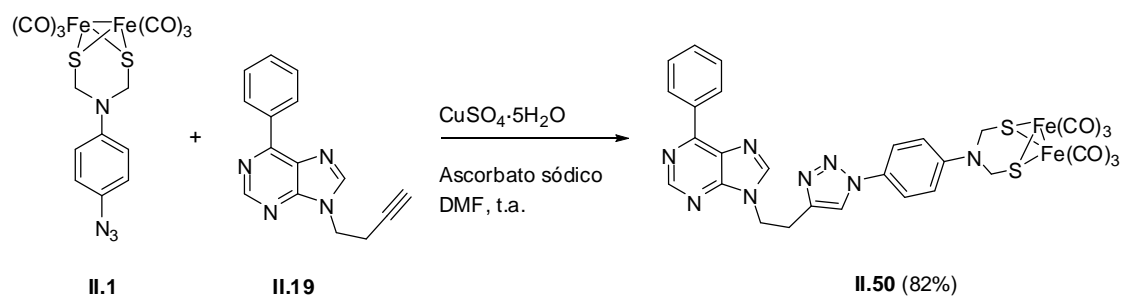
Esquema II.13

Las condiciones de reacción se ensayaron a continuación con los alquinos derivados de nucleobases. Las reacciones del derivado de 6-etinilpurina **II.13**, del 6-(etinilfenil)derivado **II.17** y de la 6-fenil-9-butilpurina **II.19** condujeron a la formación de los cicloaductos esperados, **II.48**, **II.49** y **II.50** como únicos productos y con rendimientos del 43%, 97% y 82% respectivamente (Esquemas II.14 y II.15). La

estructura del complejo **II.50** se determinó inequívocamente mediante difracción de Rayos X de una muestra cristalina obtenida a partir de una disolución saturada del complejo en DMF (Figura II.). Además, esta estructura permitió confirmar la presencia de un anillo de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido en el complejo, asignando por extensión la regioquímica del resto de los derivados de triazol preparados.

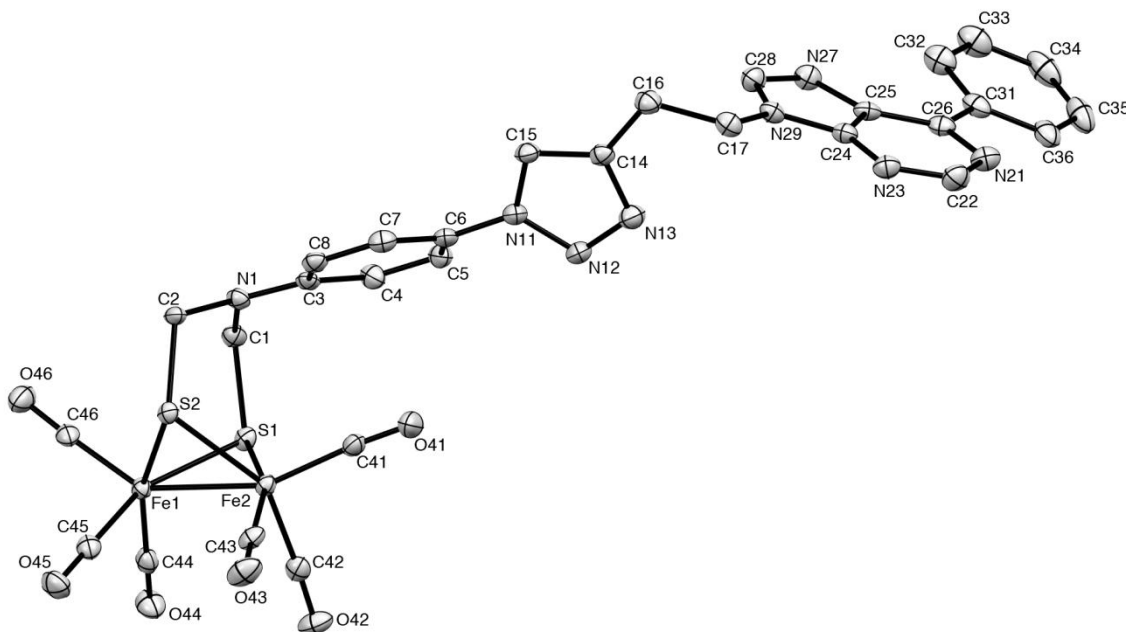


Esquema II.14

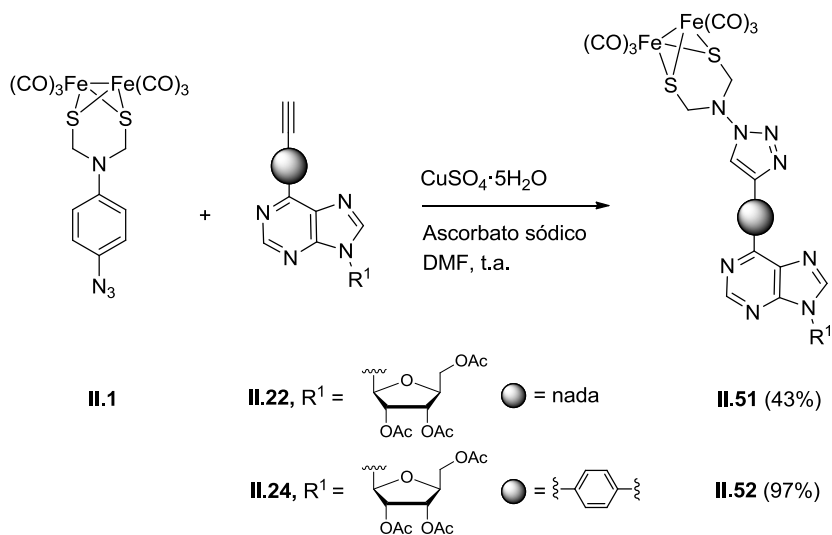


Esquema II.15

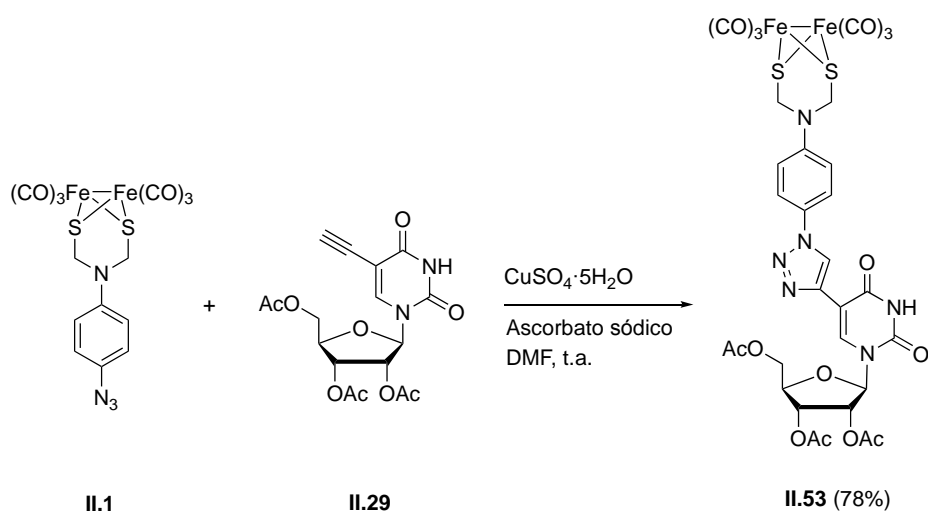
Un análisis comparativo de la estructura del complejo **II.50** en la Figura II.15 y la azida de partida **II.1** (Estructura en Figura II.2), demuestra que el proceso de cicloadición no altera la integridad estructural de la subunidad  $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ . En ambas estructuras el cluster  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  adopta la misma geometría de tipo mariposa, y las longitudes de los enlaces Fe–Fe no se ven prácticamente modificadas [**II.1** (2.5051(3) Å) y **II.50** (2.5056 (10) Å)].


 Figura II.2. Diagrama molecular del compuesto **II.50**. (50% probabilidad).

Los alquinos derivados de nucleósidos también proporcionaron muy buenos resultados en el proceso de cicloadición con la azida **II.1** en las condiciones anteriormente establecidas, independientemente del fragmento de *tris-O*-acetilribosa presente en sus estructuras o de la existencia de tautómeros, como en el caso del compuesto **II.29** (Esquemas II.16 y II.17).

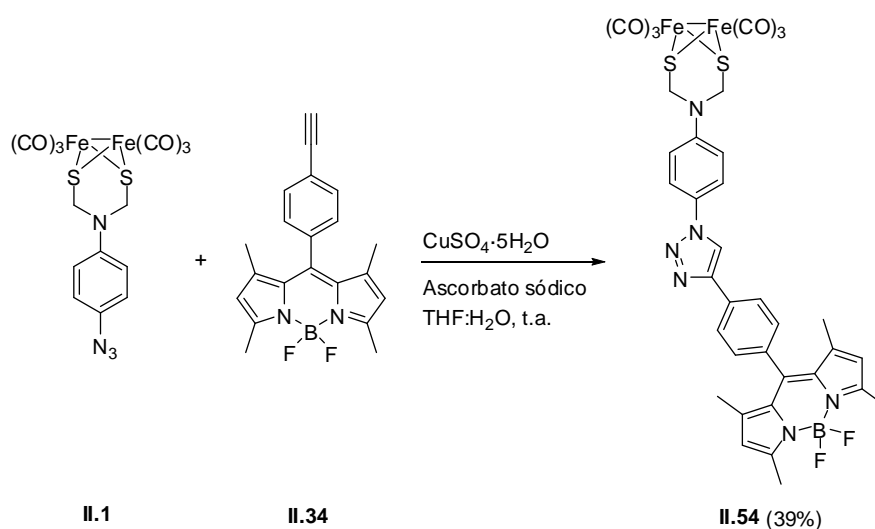


Esquema II.16



Esquema II.17

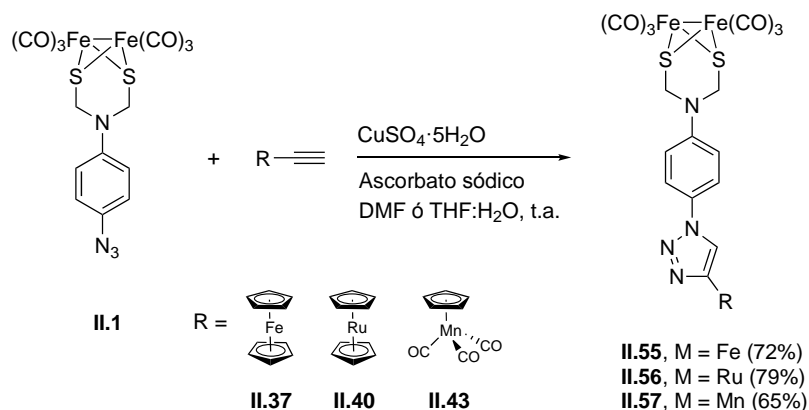
Las condiciones para llevar a cabo la formación del triazol mediante el proceso CuAAC se modificaron en el caso reacción de la azida **II.1** con el alquínil BODIPY **II.34**. En DMF se observó la formación de mezclas complejas de productos de las que no fue posible aislar el cicloaducto desado, por lo que fue necesario llevar a cabo la reacción en una mezcla THF:H<sub>2</sub>O (1:1). En estas condiciones sí fue posible aislar el cicloaducto **II.54** de la compleja mezcla de reacción aunque con un rendimiento moderado (Esquema II.18).



Esquema II.18

El empleo de THF:H<sub>2</sub>O como disolvente resultó también más adecuado para llevar a cabo la formación de los derivados de alquinos incorporados en complejos half-sandwich. La reacción de la azida **II.1** con alquinos derivados de ferroceno **II.37** y rutenoceno **II.40** dió lugar a los correspondientes triazol derivados **II.55** y **II.56** tanto en DMF como en THF:H<sub>2</sub>O (1:1), mientras que el empleo de esta mezcla de disolventes

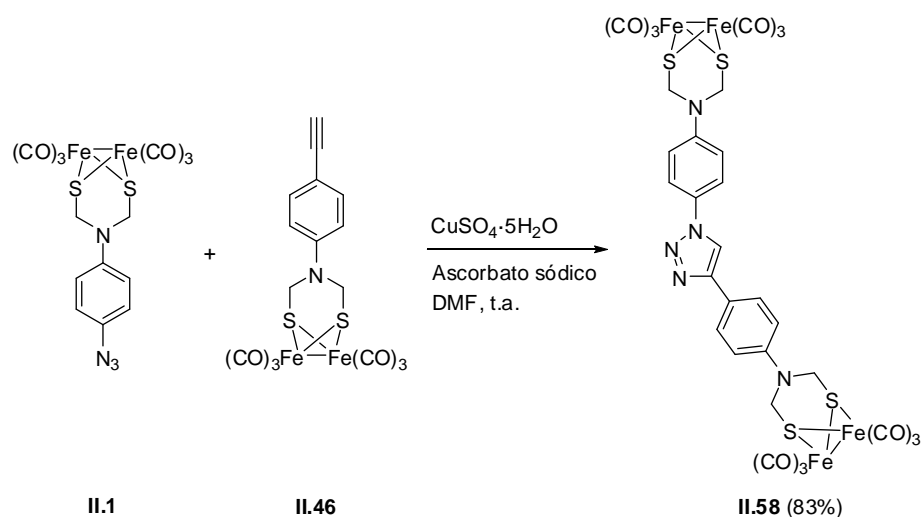
condujo a mejores resultados en el caso del derivado de cimantreno **II.57** (Esquema II.19).



Esquema II.19

Finalmente, para la síntesis del complejo dímero mimético de hidrogenasa a partir de la azida **II.1** y el alquino **II.46** se probaron los dos medios de reacción utilizados en los casos anteriores: DMF y mezcla de THF:H<sub>2</sub>O en proporción (1:1). En ambos casos, la reacción transcurre con una conversión del 100% y la precipitación del producto **II.58** en el medio de reacción hace bastante fácil su aislamiento, sin embargo, debido a que tanto los productos de partida **II.1** y **II.46** como los catalizadores presentan mayor solubilidad en DMF que en la mezcla THF:H<sub>2</sub>O, la purificación por simple filtrado y lavados con agua y éter etílico, es mucho más fácil en DMF, aumentándose el rendimiento global del proceso alrededor de un 10%. Así, el complejo tetrametálico **II.58** se aisló por filtrado del crudo de reacción en DMF y lavado del mismo, con un rendimiento del 83% (Esquema II.20). La síntesis del complejo tetrametálico **II.58** es especialmente interesante ya que abre camino a la incorporación de varias subunidades del núcleo [FeFe] en un único paso sintético.





Esquema II.20

La diversidad de sustratos capaces de reaccionar con la azida **II.1** demuestra que se trata de un compuesto con un alto potencial a la hora de ser utilizado como *building block* en la generación de miméticos de de tipo [FeFe]-hidrogenasas con una amplia variedad estructural.

#### II.4. Estudio electroquímico.

Como se ha indicado en el apartado I.5 de la introducción, para determinar la capacidad de un nuevo complejo para comportarse como un mimético de hidrogenasa, es necesario previamente evaluar sus propiedades electroquímicas.<sup>39</sup> El valor del potencial de reducción del núcleo de [FeFe] y la reversibilidad del proceso, constituyen el primer grupo de datos a analizar, que posteriormente se complementan con el estudio de la respuesta electrocatalítica en medios ácidos.

En este contexto y buscando evaluar la capacidad de los nuevos complejos [FeFe] sintetizados como miméticos de [FeFe]-hidrogenasas, se llevó a cabo el estudio electroquímico de todos ellos mediante voltamperometría cíclica, utilizando disoluciones  $10^{-3}$  M en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , con  $[\text{}^n\text{Bu}_4\text{N}]\text{ClO}_4$  (0.1 M) como electrolito soporte y Ag/AgCl (3M) como electrodo de referencia, a excepción del compuesto **II.58** cuya medida se realizó en DMF por razones de solubilidad. Los datos se recogen en la Tabla II.1.

Tabla II.1. Datos electroquímicos de los complejos [FeFe] sintetizados mediante CuAAC.

<b>Compuesto</b>	<b>Reducción</b>			<b>Oxidación</b>
	$E_{pc1}$	$E_{pa1} (\Delta E)$	$E_{pc2}$	$E_{pa1}$
<b>II.1</b>	-1.13	-1.06 (0.07)	-1.72	0.92
<b>II.5</b>	-1.12	-1.04 (0.08)	-1.60	0.98
<b>II.47</b>	-1.14	-1.05 (0.09)	-1.58	0.93
<b>II.48</b>	-1.12	-1.00 (0.12)	-1.57	1.03
<b>II.49</b>	-1.16	-1.03 (0.13)	-1.56	0.99
<b>II.50</b>	-1.15	-1.04 (0.09)	-1.65	0.95
<b>II.51</b>	-1.12	-1.02 (0.10)	-1.63	0.98
<b>II.52</b>	-1.13	-1.02 (0.11)	-1.58	0.98
<b>II.53</b>	-1.15	-1.04 (0.09)	-1.65	0.97
<b>II.54</b>	-1.13	-1.06 (0.16)	-1.59	0.95
<b>II.55<sup>b</sup></b>	-1.12	-1.01 (0.11)	-1.57	1.04
<b>II.56<sup>c</sup></b>	-1.11	-1.03 (0.08)	-1.57	1.00
<b>II.57<sup>d</sup></b>	-1.11	-1.05 (0.06)	-1.57	0.93
<b>II.46</b>	-1.15	-1.04 (0.12)	-1.62	0.97
<b>II.58<sup>e</sup></b>	-1.25	-1.02 (0.23)	--	1.04
<b>II.59<sup>f</sup></b>	-1.05	-1.00 (0.05)	-1.59	0.99
<b>II.60<sup>g</sup></b>	-1.11	-1.03 (0.09)	-1.41	0.96

<sup>a</sup> Datos (V) obtenidos a partir de disoluciones  $10^{-3}$  M en AcCN con  $[n\text{Bu}_4\text{N}]\text{ClO}_4$  (0.1 M) como electrolito soporte. Los potenciales son relativos al par Ag/AgCl. <sup>b</sup>  $E_{1/2}$   $\text{Fc}/\text{Fc}^+ = 0.51$  V. <sup>c</sup>  $E_{pa}$   $\text{Ru(II)}/\text{Ru(III)} = 0.83$  V. <sup>d</sup>  $E_{pa}$   $\text{Mn(I)}/\text{Mn(II)} = 1.26$  V. <sup>e</sup> Medido en DMF. <sup>f</sup> Ver síntesis<sup>29</sup>. <sup>g</sup> Ver síntesis<sup>41</sup>

Todos los compuestos estudiados muestran una onda irreversible de oxidación alrededor de + 0.95 V y + 1.04 V asignada al proceso  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{I}}]$ . Los compuestos **II.55**, **II.56** y **II.57**, que incluyen un metal adicional en su estructura, muestran además ondas a + 0.51 V, +0.83 V y +1.26 V respectivamente, asignables a la oxidación del mismo (Tabla II.1). En reducción, todos los compuestos muestran una onda cuasireversible entre -1.12 V y -1.15 V, atribuible al proceso monoelectrónico  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]$  además de una segunda onda de reducción irreversible alrededor de -1.57 V y -1.65 V correspondiente al proceso  $[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$ .

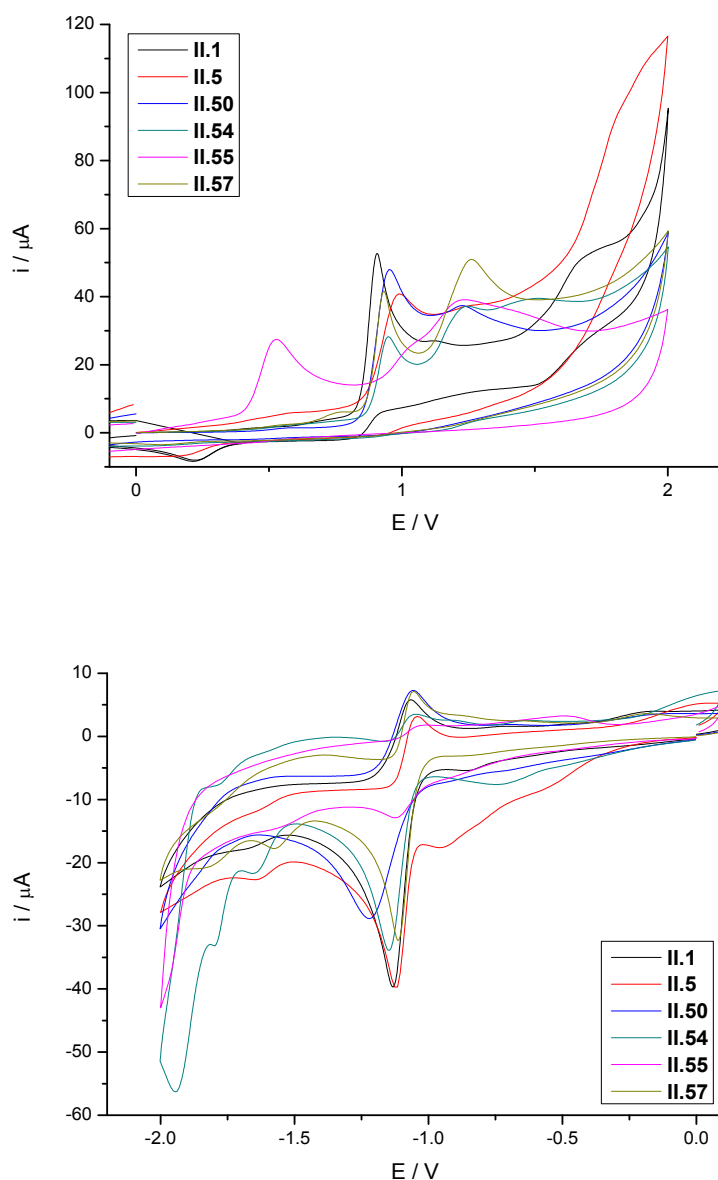


Figura II.7. Voltamperogramas cíclicos centrados en oxidación (arriba) y reducción (abajo) de 6 compuestos representativos mostrados en la Tabla II.1.

Para poder confirmar la asignación de la onda de reducción existente alrededor de -1.1 V con el proceso de reducción monoelectrónico  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]$  se llevó a cabo un estudio de voltamperometría de electrodo rotatorio del compuesto **II.5**, en condiciones experimentales de concentración  $10^{-3}$  M, en MeCN, empleando una velocidad de barrido de  $100 \text{ mV s}^{-1}$  y 1000 rpm, utilizando  $[\text{}^n\text{Bu}_4\text{N}]\text{ClO}_4$  (0.1 M) como electrolito soporte. Los resultados mostrados en la Figura II.8a confirman una relación 1:1 ( $\Delta i = 100 \text{ } \mu\text{A}$ ) en los dos procesos electroquímicos, el primero correspondiente a la reducción  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]$  y el segundo a la oxidación  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{I}}]$ . Para calcular el número de electrones involucrados en el proceso se llevó a cabo una

crono-culombimetría del compuesto **II.5** ( $n = 1.17 \times 10^{-4}$  mol en 10 mL de MeCN), obteniéndose una corriente de 1.26 C (Figura 8b) lo que corresponde a un proceso monoelectrónico, al establecerse la carga teórica de estos procesos en  $Q = 1.13$  C.

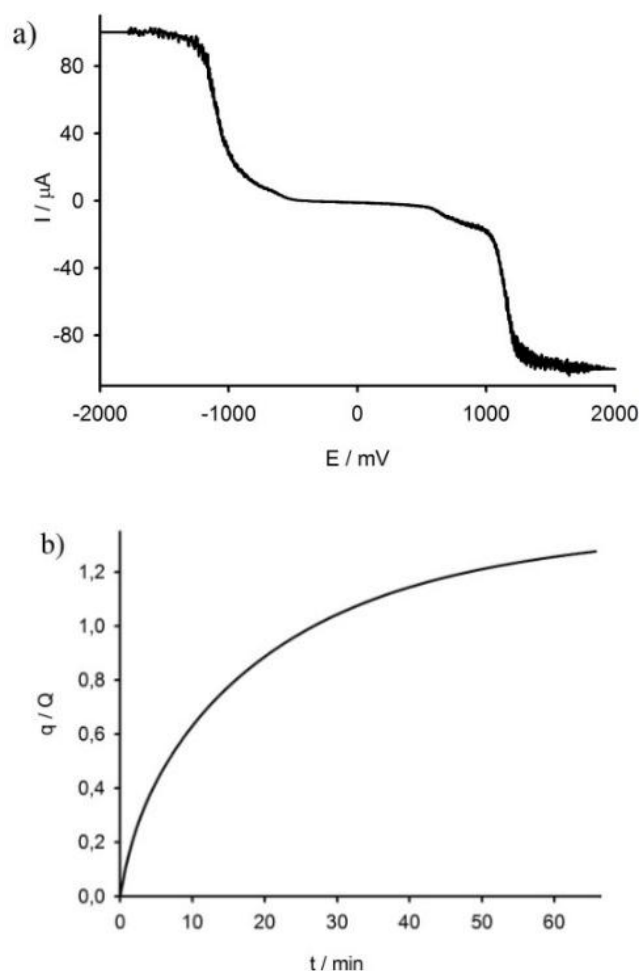


Figura II.8. a) Voltametría de barrido lineal de **II.5** (1mM), en CH<sub>3</sub>CN con [tBu<sub>4</sub>N]ClO<sub>4</sub> como electrolito soporte usando un electrodo de disco rotatorio a 100 mV s<sup>-1</sup> y 1000 rpm desde -2000 a 2000 mV. b) Curva de cronoculombimetría de **II.5** para E = 1100 mV.

Los potenciales de reducción de los complejos [Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] se utilizan como datos clave para determinar su capacidad para actuar como miméticos de hidrogenasas en la generación de H<sub>2</sub>. Como se ha comentado anteriormente, en los derivados de tipo aminoditiolato (ADT), la importancia del átomo de nitrógeno del puente que une los dos átomos de azufre, en el proceso de generación catalítica de hidrógeno, está bien establecido. No sólo el tipo de ligandos unidos a los átomos de hierro sino también los

efectos electrónicos y estructurales que ejercen los sustituyentes en el puente son determinantes sobre la densidad electrónica efectiva en el núcleo [FeFe].<sup>42,47f-g,67,68</sup>

En el caso de los aril-ADT derivados  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-X})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ , la influencia del sustituyente X en el anillo aromático ha sido ampliamente estudiada. La presencia de grupos electroattractores en esta posición siempre da lugar a un cambio notable de los potenciales de reducción a valores más positivos.<sup>28c</sup> Si utilizamos como referencia el *p*-nitro derivado  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ , (**II.59** en Tabla II.1) un complejo que presenta un potencial de reducción bajo ( $E_{pc}$  -1.05 V), los potenciales de reducción de los complejos preparados en este trabajo son aproximadamente 60 mV más negativos, siendo los valores de la Tabla II.1 muy parecidos a los de los haloderivados, como por ejemplo el *p*-yodo derivado  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-I})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  (**II.60** en Tabla II.1) ( $E_{pc}$  -1.1 V). Por otra parte, los valores de los potenciales de reducción en la Tabla II.1 indican que el comportamiento electroquímico de los compuestos preparados es muy similar, lo que indica que apenas existe influencia de los sustituyentes anclados a través del anillo de triazol. Los compuestos preparados mantienen las propiedades redox del núcleo  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{NRF}_2(\text{CO})_6]$  con independencia de la complejidad estructural del fragmento incorporado en la estructura, a través del triazol empleado como *linker*.

#### II.4.1. Estudio del comportamiento electrocatalítico.

Para evaluar la actividad de los complejos  $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  en la generación de  $\text{H}_2$  se analizó su respuesta electrocatalítica en la reducción de protones. En estos estudios se utilizó como modelo el compuesto **II.5**, el más sencillo de los sintetizados, y se llevó a cabo la medida de sus voltamperometrías cíclicas en presencia de cantidades crecientes de un ácido débil (AcOH) como fuente de protones. La Figura II.9 muestra los voltamperogramas cíclicos del compuesto **II.5** en presencia de cantidades crecientes

<sup>67</sup> a) Capon, J. F.; Gloaguen, F.; Scollhammer, P.; Talarmin J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1664. b) Eilers, G.; Schwartz, L.; Stein, M.; Zampella, G.; de Gioia, L.; Ott, S.; Lomoth, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7075. c) Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 2261. d) Xiao, Z.; Wei, Z.; Long, L.; Wang, Y.; Evans, D. J.; Liu, X. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 4291. e) Dey, S.; Rana, A.; Dey, S. G.; Dey, A. *ACS Catal.* **2013**, 3, 423. f) Rana, A.; Das, P. K.; Mondal, B.; Dey, S.; Crouthers, D.; Dey A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 3633.

<sup>68</sup> a) Chong, D.; Georgakaki, I. P.; Mejia-Rodriguez, R.; Sanabria-Chinchilla, J.; Soriaga, M. P.; Darensbourg M. Y. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, 4158. b) Felton, G. A. N.; Vannucci, A. K.; Chen, J.; Lockett, L. T.; Okumura, N.; Petro, B. J.; Zakai, U. I.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12521. c) Gao, S.; Fan, J.; Sun, S.; Peng, X.; Zhao, X.; Hou, J. *Dalton Trans.*, **2008**, 2128.

de ácido acético (0.0 a 10.0 equivalentes de  $H^+$ ) en acetonitrilo como disolvente. En estas condiciones experimentales, el AcOH ( $pK_{a_{MeCN}} = 23.5^{43}$ ) tiene un potencial de reducción de -2.1 V en ausencia de complejo de [FeFe].

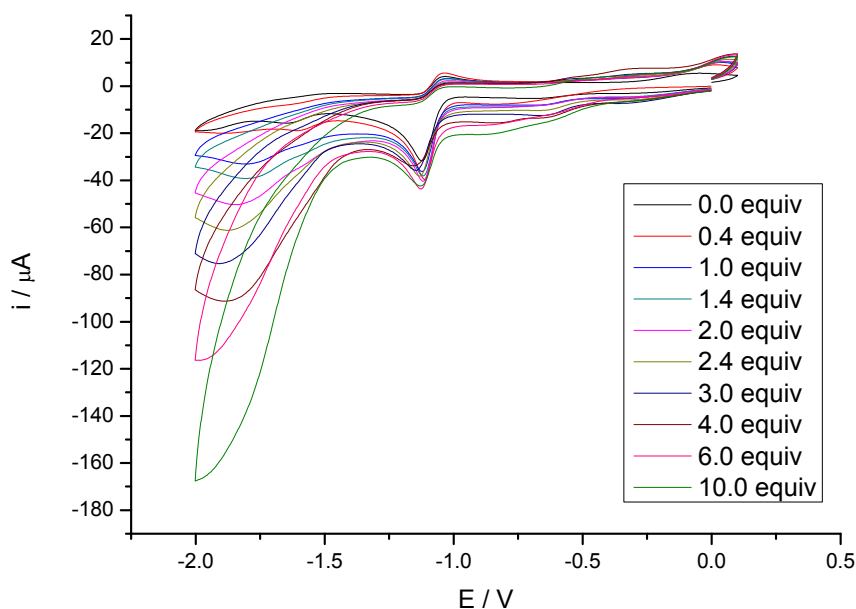


Figura II.9. Voltamperogramas cíclicos del complejo II.5 ( $10^{-3}M$ ) con AcOH (0.0 a 10.0 equivalentes de  $H^+$ ).

La Figura II.9 muestra un típico comportamiento electrocatalítico. La intensidad de la onda de reducción a -1.60 V aumenta de forma continua al ir incrementando la concentración de AcOH, lo que indica que se produce la reducción efectiva de los protones del medio por parte de las especies que resultan del proceso de reducción  $[Fe^0Fe^I]/[Fe^0Fe^0]$ .<sup>47f,67a</sup> Es interesante destacar que la primera onda de reducción a -1.12 V, correspondiente al proceso  $[Fe^IFe^I]/[Fe^0Fe^I]$ , no sufre ningún tipo de modificación con las sucesivas adiciones de ácido: no se observa desplazamiento anódico alguno ni tampoco aumento de la intensidad. Este comportamiento sugiere que no interviene en la reducción electrocatalítica de los protones del medio.

Estos resultados difieren sensiblemente de otros previamente descritos para derivados de tipo ADT-[FeFe], en los que la primera onda de reducción se ve muy afectada por las sucesivas adiciones de AcOH, tanto en la intensidad de corriente como en su desplazamiento anódico.<sup>28c</sup> En estos casos, el comportamiento electrocatalítico en presencia de ácido se ha explicado mediante la protonación inicial del átomo de

nitrógeno del grupo amino terciario del puente ditiolato, para generar una especie protonada  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}(\text{NH})^+]$ , y posterior reducción electroquímica-ácida de esta especie. Esta secuencia de eventos es análoga a la comentada en el Esquema I.22 (de la introducción) y combina etapas de protonación (química, C) con reducción (electroquímica, E), por lo que se conoce como mecanismo de tipo *CECE*.

Sin embargo, en nuestro caso, el resultado obtenido indica que la protonación de la amina del puente-ADT del complejo **II.5** no se produce de la misma manera, ya que la especie catalíticamente activa se forma después del segundo proceso de reducción  $[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$ . De este modo, el complejo **II.5** parece comportarse de forma más parecida a los complejos con puentes de tipo carbonados PDT- $[\text{FeFe}]$  (PDT =  $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$ ),<sup>68c-d,69</sup> que a los compuestos de tipo ADT- $[\text{FeFe}]$  descritos hasta el momento.

Estos datos experimentales, sugieren que el anillo de triazol presente en la estructura del complejo y que incorpora una posición básica adicional (el N3 del anillo de triazol), debe estar jugando un papel determinante en el mecanismo de la reacción electrocatalítica. Para evaluar el papel del triazol en presencia de ácido, se llevó a cabo el estudio de la reducción electrocatalítica de un ácido fuerte ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (Figura II.10). Adiciones subestequiométricas de ácido (0.0 a 1.0 equivalentes) producen una respuesta similar a la observada con el AcOH en la Figura II.9. Sin embargo, a medida que se incrementa la cantidad de ácido sulfúrico, se va observando un nuevo proceso de reducción a -0.91 V, que se hace totalmente visible cuando se añaden 2.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ . La intensidad de esta nueva onda de reducción aumenta con las sucesivas adiciones de ácido hasta que la onda inicial a -1.12 V desaparece, para dar paso a una onda muy intensa a -1.03 V (cuando se alcanzan los 10.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ ). Estos resultados apuntan a que, en presencia de un ácido fuerte, la especie generada durante el proceso  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^0]$  actúa como catalizador electroquímico, al

<sup>69</sup> Véase, por ejemplo: a) Gloaguen, F.; Lawrence, J. D.; Rauchfuss, T. B.; Benard, M.; Rohmer, M. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6573. b) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J. J. *Electroanal. Chem.* **2004**, 566, 241. c) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J. J. *Electroanal. Chem.* **2006**, 595, 47. d) Borg, S. J.; Behrsing, T.; Best, S. P.; Razavet, M.; Liu, X.; Pickett, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16988. e) Li, P.; Wang, M.; Chen, L.; Liu, J.; Zhao, Z.; Sun, L. *Dalton Trans.*, **2009**, 1919. f) Ghosh, S.; Hogarth, G.; Hollingsworth, N.; Holt, K. B.; Kabir, S. E.; Sanchez, B. E. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 945.

contrario de lo que ocurría en presencia de un ácido débil donde el carácter electrocatalítico se producía en el proceso  $[\text{Fe}^0\text{Fe}^I]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$ .

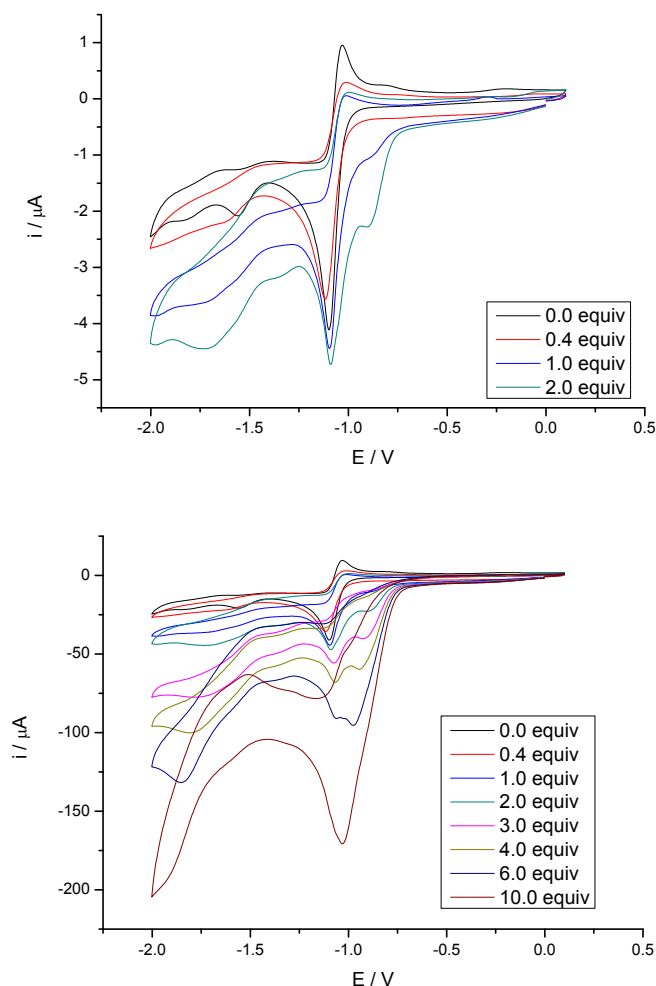
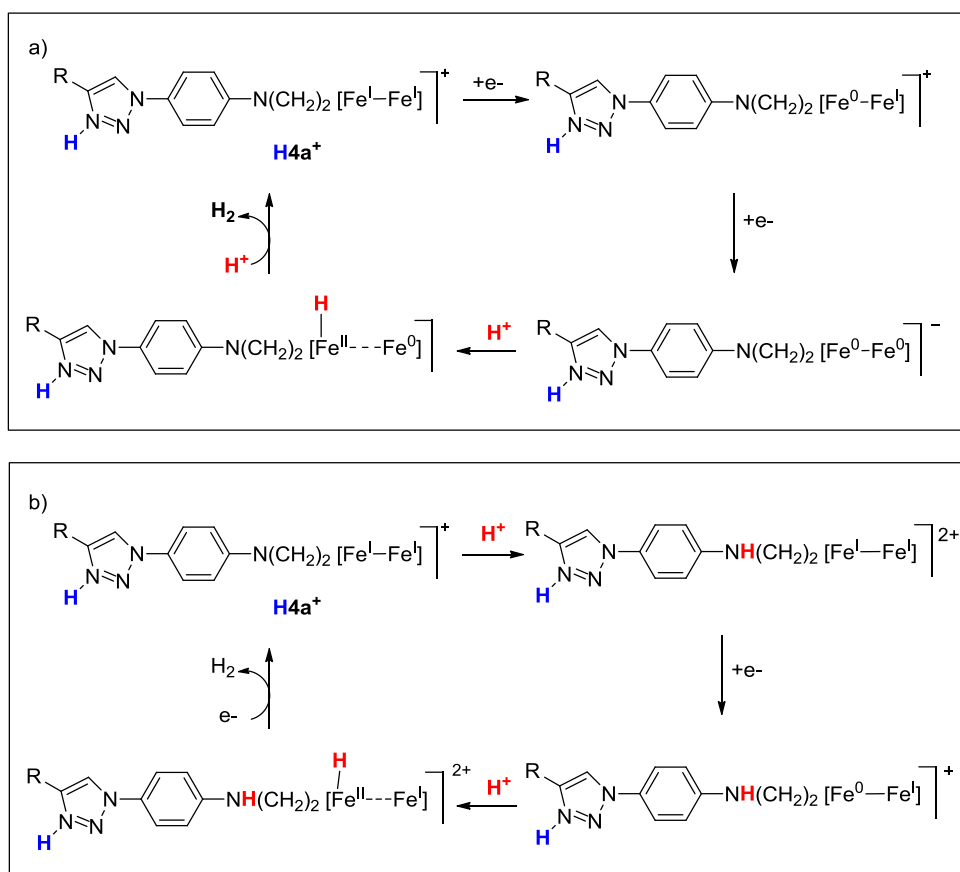


Figura II.10. Voltamperogramas cíclicos del complejo **II.5** ( $10^{-3}\text{M}$ ) con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.0 a 10.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ ).

Una explicación razonable para el cambio de comportamiento electrocatalítico del complejo **II.5** en función de la fortaleza del ácido podría derivarse de la participación activa del anillo de triazol en el proceso. La protonación de la posición *N3* del anillo de triazol, generaría una sal de triazolio en el medio (**HII.5<sup>+</sup>**), cuyo comportamiento electroquímico no tendría por qué ser igual al del compuesto neutro. En presencia de un ácido débil ( $\text{AcOH}$ ), la protonación del átomo de nitrógeno del puente-ADT del compuesto **HII.5<sup>+</sup>** no tendría lugar y la reducción electrocatalítica de los protones del ácido podría seguir un mecanismo de tipo electroquímico-electroquímico-químico-químico (*EECC*) como el indicado en el Esquema II.21a. Como se ha comentado, este



tipo de mecanismos son muy frecuentes en complejos de tipo PDT-[FeFe] pero inusuales en los ADT-derivados. Sin embargo, en exceso de un ácido fuerte ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), podría producirse la protonación del grupo amino del puente, lo que conduciría a una secuencia de eventos de tipo químico-electroquímico-químico-electroquímico (CECE), más acorde con el comportamiento de los ADT-[FeFe] derivados (Esquema II.21b).

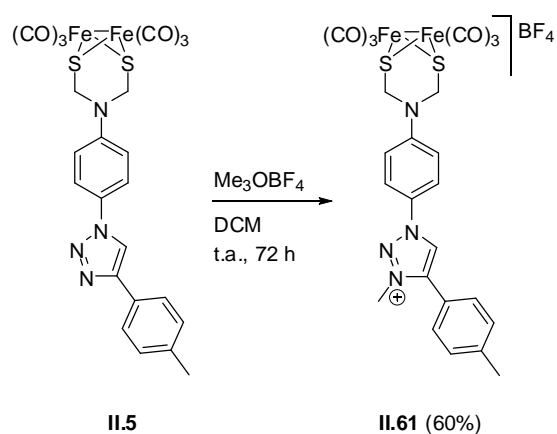


Esquema II.21. Propuesta de mecanismos para la reducción catalítica de protones con el compuesto **II.5** en presencia de ácido. Mecanismo de tipo EECC para el caso del AcOH y de tipo CECE para el  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Para obtener más información que nos permitiera evaluar el papel del átomo de nitrógeno del anillo de triazol en el curso del proceso, se preparó la sal de triazolio **II.61** (60% de rendimiento), por tratamiento del complejo **II.5** con la sal de Meerwein ( $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ) en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema II.22). La estructura de la sal **II.61** se determinó mediante métodos espectroscópicos y técnicas analíticas convencionales, siendo características en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN las señales del anillo de triazolio a 9.41 ppm, el singlete del puente metileno a 4.66 ppm y la señal del grupo

metilo a 4.53 ppm. En FTIR se observan las bandas características de los ligandos CO a 2074, 2034 y 1996  $\text{cm}^{-1}$ .

Como el anillo de triazol se encuentra alejado del núcleo ADT-[FeFe] del complejo (ver Figura II.2), la formación de la sal de triazol no debería influir de forma significativa en los procesos redox  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]$  y  $[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{0}}]$  del núcleo de hierro. Esta afirmación está de acuerdo con los datos electroquímicos obtenidos para la sal de triazolio **II.61**. Como se indica en la Tabla II.2 y Figura II.7, la sal **II.61** muestra dos ondas de reducción, una quasirreversible a -1.08 V y otra irreversible a -1.65 V, junto con una onda de oxidación a +1.04 V, valores muy similares a los del complejo precursor **II.5**.



Esquema II.22

Tabla II.2. Datos electroquímicos de **II.5** y su sal de triazolio **II.61**.

Compuesto	Reducción			Oxidación
	$E_{pc1}$	$E_{pa1} (\Delta E)$	$E_{pc2}$	$E_{pa1}$
<b>II.5</b>	-1.12	-1.04 (0.08)	-1.60	0.98
<b>II.61</b>	-1.07	-1.01 (0.06)	-1.65	1.04

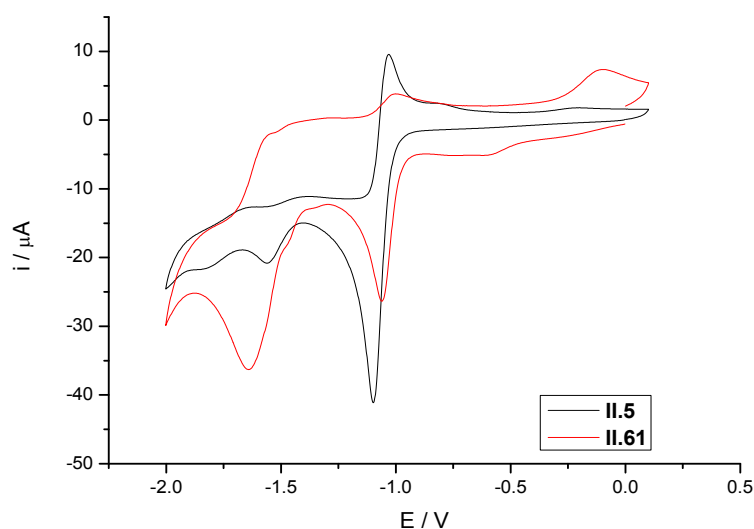


Figura II.7. Voltamperogramas cíclicos de los complejos **II.5** y **II.61** ( $10^{-3}$  M)

A continuación, se estudió la respuesta electrocatalítica de la sal de triazolio **II.61** en presencia de un ácido fuerte ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). La Figura II.8 muestra como la segunda onda de reducción de la sal, correspondiente al proceso  $[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$  (-1.65 V), experimenta un gran incremento en intensidad y también un desplazamiento anódico de unos 90 mV, según aumenta la concentración de ácido. La onda de reducción correspondiente al proceso  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]$  también se ve afectada por el exceso de ácido. Esta onda, inicialmente a -1.08 V, incrementa su intensidad, pero además se observa un nuevo proceso redox a -0.96 V. A medida que aumenta la concentración de ácido las dos ondas sufren pequeños desplazamientos de su potencial, llegando a combinarse en una única onda a altas concentraciones de  $\text{H}^+$ . Este comportamiento es análogo al observado para el complejo **II.5** (Figura II.7). Los resultados experimentales obtenidos con **II.61** apoyan la propuesta de una protonación inicial del N3 del anillo de triazol y la consiguiente formación de un catión triazolio en el medio ácido. Sólo en presencia de un ácido fuerte ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) sería posible la protonación del átomo de nitrógeno del puente ADT.

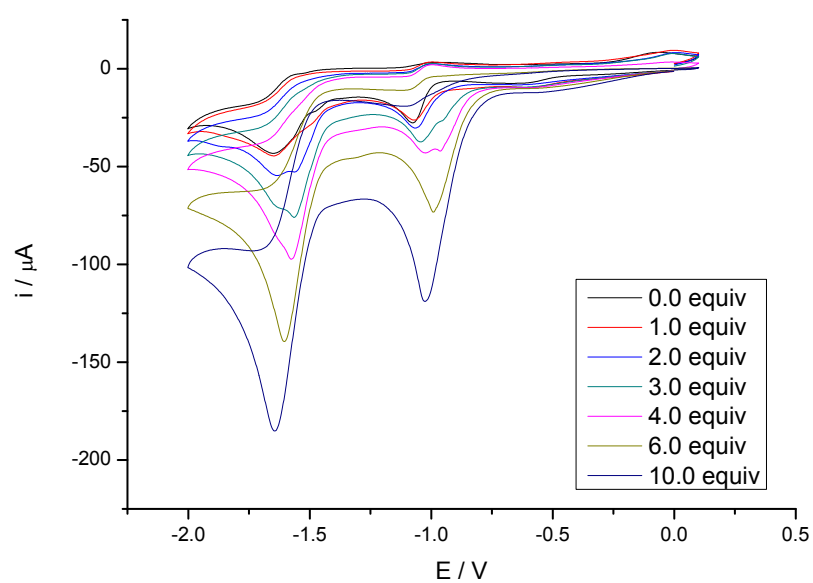


Figura II.8. Voltamperogramas cíclicos del complejo **II.61** ( $10^{-3}\text{M}$ ) con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.0 a 10.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ ).

### II.5. Conclusiones.

Se ha preparado la azida  $[(\mu\text{-SCH}_2)_2\text{N}(4\text{-N}_3\text{-C}_6\text{H}_4)\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ , que ha demostrado ser un sintón muy versátil que permite la incorporación del fragmento ADT- $[\text{Fe}_2\text{S}_2]$  (un mimético de hidrogenasa) en un amplio rango de moléculas empleando la metodología CuAAC. La reacción se ha estudiado con toda una serie de alquinos incorporados en moléculas con estructuras muy diversas, desde nucleobases y nucleósidos a complejos sandwich y half-sandwich de metales de transición o derivados de BODIPYs. En todos los casos se obtiene un único producto de reacción (el regioisómero 1,4- del 1,2,3-triazol), en condiciones suaves y con rendimientos entre buenos y excelentes.

Los estudios electroquímicos realizados a los complejos sintetizados indican que todos ellos mantienen las propiedades redox derivadas del núcleo ADT- $[\text{FeFe}]$ , con independencia de la complejidad estructural que posean los fragmentos incorporados a través del anillo de triazol.

La incorporación del anillo de triazol en los ADT- $[\text{FeFe}]$ -miméticos preparados no altera significativamente las propiedades electroquímicas (potenciales redox) del núcleo de hierro, pero tiene un papel decisivo sobre el comportamiento electrocatalítico de estos complejos en presencia de ácidos. Los resultados obtenidos en estos experimentos sugieren que la posición *N3* del anillo de triazol se protona preferentemente, frente al átomo de nitrógeno del grupo amino en el puente ADT y que este complejo protonado experimenta un comportamiento electrocatalítico diferente en función de la fortaleza del ácido:

- En presencia de ácidos débiles ( $\text{AcOH}$ ), la especie electrocatalíticamente activa parece ser la generada tras el proceso de reducción  $[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^0]$ .
- En presencia de ácidos fuertes ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) la especie electrocatalíticamente activa se genera en el proceso de reducción de  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^0\text{Fe}^{\text{I}}]$ .

## II.6. Parte experimental.

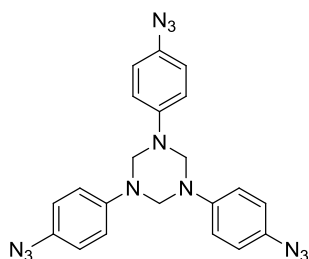
### II.6.1. Información general y reactivos.

Los procedimientos experimentales generales se recogen al final de esta memoria. El 4-etinitolueno (**II.4**) se compró a Merck y se utilizó sin purificar. Los compuestos 4-azidoanilina (**II.2**),<sup>70</sup>  $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{CO})_6]$ ,<sup>34b</sup> 6-cloro-9-octilpurina (**II.11**),<sup>58</sup> 6-cloro-9-etilpurina (**II.14**),<sup>58</sup> 6-fenilpurina (**II.18**),<sup>59</sup> 6-cloro-9-( $\beta$ -D-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosyl)purina (**II.20**),<sup>71</sup> **II.22**,<sup>60</sup> **II.29**,<sup>61</sup> **II.34**,<sup>63</sup> **II.37**,<sup>64</sup> **II.40**,<sup>65</sup> **II.43**<sup>66</sup> y **II.45**<sup>28a</sup> se prepararon de acuerdo a procedimientos previamente descritos en la bibliografía. Mientras no se especifique de otra manera, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón utilizando técnicas estándar de Schlenk.

Los estudios de voltamperometría cíclica se llevaron a cabo utilizando un potenciostato Metrohm Autolab Potentiostat modelo PGSTAT302N, utilizando un electrodo de carbono vitrificado como electrodo de trabajo, un electrodo Ag/AgCl 3 M como referencia y un electrodo de Pt como electrodo de conteo. Todas las medidas se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, con disoluciones desoxigenadas de  $[\text{nBu}_4\text{N}]\text{ClO}_4$  0.1 M en MeCN HPLC Gradient grade (a excepción del compuesto **II.58** cuya medida se llevó a cabo en DMF destilada, ver procedimientos generales, por cuestiones de solubilidad), a temperatura ambiente y con una concentración de muestra de  $10^{-3}$  M. La velocidad de barrido se mantuvo constante en todas las medidas y se estableció en 0.1 V/s. Tanto el AcOH glacial (ExpertQ) como el  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (95-98%, ISO BASIC), se compraron a Scharlau y se utilizaron sin tratamiento previo.

Los compuestos **II.8** y **II.9** se han preparado siguiendo procedimientos alternativos a los descritos en la bibliografía.

### II.6.2. Síntesis de la azida **II.1**.



#### Síntesis de **II.3**.

Una disolución de *p*-azidoanilina (**II.2**) (1.42 g, 10.58 mmol) en 50 mL de  $\text{CHCl}_3$  y bajo atmósfera de argón, se trata con *p*-formaldehído (477 mg, 15.88 mmol) y la mezcla se calienta

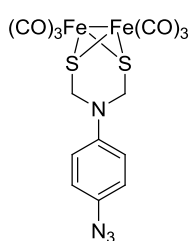
<sup>70</sup> Mariani, A.; Bartoli, A.; Atwal, M.; Lee, K. C.; Austin, C. A.; Rodriguez, R. *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 4851.

<sup>71</sup> Buck, I.; Reese, C.B. *Org. Biomol. Chem.*, **1990**, 11, 2937.

a 70°C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtra y tras eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene **II.3** (969 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido marrón.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 – 6.97 (m, 6H, CH<sub>arom</sub>), 6.93 – 6.85 (m, 6H, CH<sub>arom</sub>), 4.82 (s, 6H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.9 (C), 133.0 (C), 119.9 (CH<sub>arom</sub>), 119.6 (CH<sub>arom</sub>), 69.6 (CH<sub>2</sub>). **IR** (película): ν<sub>max</sub> 2923, 2852, 2420, 2094, 1675, 1505, 1388, 1290, 1224, 1159, 1119, 986, 937, 858, 819 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>12</sub> [M]<sup>+</sup> 437.16937; encontrado 437.17013.

### Síntesis de II.1.



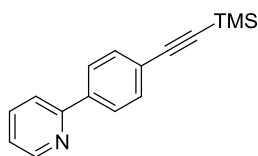
Sobre una disolución desgasificada de Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(CO)<sub>6</sub> (784 mg, 2.27 mmol) en 47 mL de THF anhidro se añaden, gota a gota y a -78 °C, 4.8 mL de una disolución de Et<sub>3</sub>BHLi (1 M en THF). Terminada la adición, la mezcla se mantiene a baja temperatura durante 15 minutos, antes de añadir, bajo argón, **II.3** (1.00 g, 2.28 mmol). La mezcla de reacción se

agita a baja temperatura durante 5 minutos, antes de añadir TFA (0.70 mL, 9.08 mmol) también a baja temperatura. Tras agitar otros 5 minutos, se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de Hex:Tol (8:2) para obtener el compuesto **II.1** (640 mg, 56%) como un sólido negro.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.75 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.31 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.0 (CO), 142.1 (C), 132.3 (C), 120.6 (CH<sub>arom</sub>), 117.3 (CH<sub>arom</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>). **IR** (película): ν<sub>max</sub> 2923, 2853, 2074, 2035, 1996, 1508, 1458 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 504.86573; encontrado 504.86512.

### II.6.3. Síntesis de alquinos.

#### Síntesis de II.8.

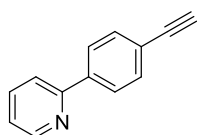


En un matraz flameado y bajo argón se prepara una mezcla de la 2-bromopiridina **II.6** (223 mg, 1.41 mmol), el estannano **II.7** (786

mg, 1.69 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (179.6 mg, 0.15 mmol) y se disuelven en 58 mL de tolueno anhidro. La mezcla se borbotea con argón durante 5 minutos y se calienta a reflujo durante 48 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (9:1) para obtener **II.8** (210 g, 59%) como un aceite naranja oscuro.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (dt, 1H,  $J = 5.0, 1.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.96 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.80 – 7.74 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.28 – 7.21 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 0.25 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3\text{-TMS}$ ).

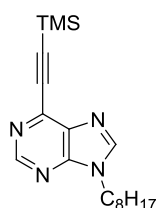
#### Síntesis de **II.9**.



Se disuelve el compuesto **II.8** (210 mg, 0.83 mmol) en 7 mL de THF y la disolución se trata con TBAF (1M en TFH) (3.4 mL, 3.4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente DCM para obtener **II.9** (95 mg, 64%) como un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (dt, 1H,  $J = 5.0, 1.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.99 (d, 2H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.84 – 7.69 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.33 – 7.21 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 3.17 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ).

#### Síntesis de **II.12**.

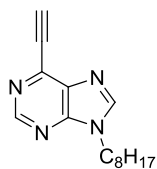


En un tubo de presión flameado y bajo argón se añaden **II.11** (1.0 g, 3.74 mmol), CuI (14.3 mg, 0.07 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (157.8 mg, 0.22 mmol), 9.7 mL de DMF anhidra y 5.4 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra. La mezcla se borbotea con argón durante 5 minutos y se adiciona entonces el TMS acetileno (0.74 mL, 5.24 mmol), justo antes de sellar el tubo y calentarlo a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (1:1) para obtener **II.12** (1.05 g, 85%) como un aceite naranja oscuro.



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 8.12 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 4.28 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.21 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.34 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>-TMS). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.5 (CH<sub>purina</sub>), 151.9 (C), 145.5 (CH<sub>purina</sub>), 141.2 (CH), 134.4 (CH<sub>purina</sub>), 105.5 (C), 98.5 (C), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), -0.2 (CH<sub>3</sub>). **IR** (película): ν<sub>máx</sub> 2956, 2926, 2856, 1574, 1495, 1436, 1401, 1325, 1287, 1249, 1201, 1002, 884, 843, 806, 760, 725, 642 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>SiN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 329.21560; encontrado 329.21442.

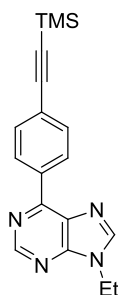
### Síntesis de II.12.



Se disuelve el compuesto **II.12** (1.0 g, 3.21 mmol) en 100 mL de THF y la disolución se trata con TBAF (1 M en TFH) (3.9 mL, 3.9 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (1:9) para obtener **II.13** (420.6 mg, 51%) como un aceite marrón.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 8.14 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 4.30 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 1H, CH<sub>alquino</sub>), 1.94 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.49 – 1.11 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.2 (CH<sub>purina</sub>), 151.6 (C), 145.6 (CH<sub>purina</sub>), 140.3 (C), 134.82 (C), 85.9 (CH), 77.9 (C), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **IR** (película): ν<sub>máx</sub> 3207, 3059, 2927, 2856, 2109, 1579, 1496, 1461, 1442, 1401, 1375, 1327, 1207, 1148, 983, 878, 807, 723, 686, 645, 615 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 257.17607; encontrado 257.17576.

### Síntesis de II.16.

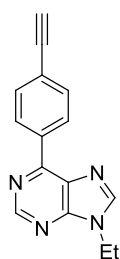


En un matraz flameado y bajo argón se añaden la 6-cloro-9-etilpurina (**II.14**) (105 mg, 0.57 mmol) y tri-*n*-butil 4-[2-(trimetilsilil)etnil]fenil]estannano (**II.15**) (800 mg, 1.72 mmol) y se disuelven en 24 mL de tolueno anhidro y desgasificado. La mezcla se trata

con  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (73 mg, 0.06 mmol) y se refluje durante 24 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de mezcla de Hex:AcOEt (2:1) a Hex: AcOEt (1:2) para obtener **II.16** (134 mg, 73%) como un sólido amarillo pálido.

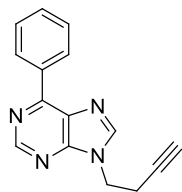
**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 8.82 (d, 2H,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.18 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 7.66 (d, 2H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.40 (q, 2H,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.62 (t, 3H,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.29 (s, 9H, 3 x  $\text{CH}_3\text{-TMS}$ ).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.6 (C), 152.7 (C), 152.2 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 144.3 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.3 (C), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.9 (C), 104.9 (C), 96.9 (C), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 0.1 ( $\text{CH}_3\text{-TMS}$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2960, 2853, 2153, 1579, 1549, 1510, 1445, 1392, 1325, 1249, 1220, 1177, 1097, 1071, 1020, 927, 841, 803, 753, 689, 664, 640, 609, 577  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{SiN}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  321.15300; encontrado 321.15336.

#### Síntesis de **II.17**.



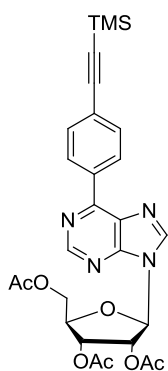
Se disuelve el compuesto **II.16** (207 mg, 0.60 mmol) en 50 mL de THF y la disolución se trata con TBAF (1 M en TFH) (1 mL, 0.96 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (3:7) para obtener **II.17** (109 mg, 68%) como un sólido blanco.

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 8.74 (d, 2H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.17 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.40 (q, 2H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ), 1.62 (t, 3H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.7 (C), 152.4 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 144.1 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 136.2 (C), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.4 (C), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 124.7 (C), 100.1 ( $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ), 83.7 (C), 79.2 (C), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3189, 2929, 2854, 1580, 1550, 1509, 1453, 1391, 1223, 1173, 927, 856, 802, 747, 699, 640, 595  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.11347; encontrado 249.11402.

**Síntesis de II.19.**

En un matraz flameado y bajo atmósfera de argón se prepara una disolución de 6-fenilpurina (**II.18**) (128 mg, 0.65 mmol) en 6.4 mL de DMF anhidra y se trata con  $K_2CO_3$  (180.3 mg, 1.30 mmol) y 4-bromo-1-butino (0.92  $\mu$ L, 0.97 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente AcOEt para obtener **II.19** (70 mg, 43%) como un sólido blanco.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H,  $CH_{\text{purina}}$ ), 8.86 – 8.71 (m, 2H,  $CH_{\text{arom}}$ ), 8.27 (s, 1H,  $CH_{\text{purina}}$ ), 7.65 – 7.51 (m, 3H,  $CH_{\text{arom}}$ ), 4.50 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_2$ ), 2.87 (td, 2H,  $J = 6.4, 2.6$  Hz,  $CH_2$ ), 2.08 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $CH_{\text{alquino}}$ ).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.1 (C), 152.5 ( $CH_{\text{purina}}$ ), 144.7 ( $CH_{\text{purina}}$ ), 142.2 (C), 135.7 (C), 131.2 ( $CH_{\text{arom}}$ ), 129.9 ( $CH_{\text{arom}}$ ), 128.8 ( $CH_{\text{arom}}$ ), 125.4 (C), 79.94 ( $CH_{\text{alquino}}$ ), 72.0 ( $C_{\text{alquino}}$ ), 42.7 ( $CH_2$ ), 20.1 ( $CH_2$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3295, 3062, 2924, 2853, 1741, 1582, 1505, 1437, 1403, 1377, 1326, 1258, 1209, 1181, 1153, 1029, 931, 862, 768, 696, 644, 577  $cm^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $C_{15}H_{12}N_4$   $[M+H]^+$  249.11347; encontrado 249.11447.

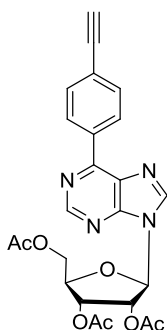
**Síntesis de II.23.**

En un matraz flameado y bajo argón se añaden la 6-cloro-9-( $\beta$ -D-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)purina (**II.20**) (1.5 g, 3.63 mmol) y tributil 4-[2-(trimetilsilil)etnil]fenil]estannano (**II.15**) (2.02 g, 4.36 mmol) y se disuelven en 150 mL de tolueno anhidro y desgasificado. La mezcla se trata con  $Pd(PPh_3)_4$  (462 mg, 0.399 mmol) y se refluje durante 72 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de mezcla de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (3:7) para obtener **II.23** (1.11 g, 56%) como un aceite amarillo muy denso.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.02 (s,  $CH_{\text{purina}}$ , 1H), 8.78 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $CH_{\text{arom}}$ ), 8.29 (s, 1H,  $CH_{\text{purina}}$ ), 7.64 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz,  $CH_{\text{arom}}$ ), 6.30 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz,  $CH_{\text{ribosa}}$ ), 6.01 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz,  $CH_{\text{ribosa}}$ ), 5.70 (dd, 1H,  $J = 5.6, 4.3$  Hz,  $CH_{\text{ribosa}}$ ), 4.93 – 4.29 (m, 3H,  $CH_{\text{ribosa}}$  +

CH<sub>2</sub>-ribosa), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.28 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>-TMS). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 169.6, 169.4 (todos CO), 154.4 (C), 152.7 (CH<sub>purina</sub>), 152.2 (C), 142.7 (CH<sub>purina</sub>), 135.3 (C), 132.3 (CH<sub>arom</sub>), 131.7 (C), 129.6 (CH<sub>arom</sub>), 126.0 (C), 104.9 (C), 96.9 (C), 86.5 (CH<sub>ribosa</sub>), 80.5 (CH<sub>ribosa</sub>), 73.2 (CH<sub>ribosa</sub>), 70.8 (CH<sub>ribosa</sub>), 63.1 (CH<sub>ribosa</sub>), 20.9, 20.6, 20.5 (todos CH<sub>3</sub>), 0.06 (3 x CH<sub>3</sub>-TMS). IR (película): ν<sub>máx</sub> 2959, 2155, 1745, 1579, 1549, 1508, 1445, 1371, 1327, 1301, 1210, 1098, 1045, 910, 844, 807, 760, 731, 698, 643, 607, 575 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS *m/z*: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 551.19565; encontrado 551.19813.

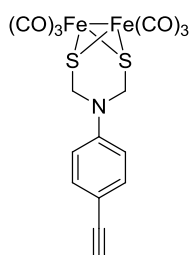
### Síntesis de II.24.



Se disuelve el compuesto II.23 (536 mg, 0.97 mmol) en 5 mL de THF, se añade a la disolución AcOH (67 µL, 1.16 mmol), se enfría a -10 °C y se trata con TBAF (1 M en TFH) (0.97 mL, 0.97 mmol). La mezcla se agita a -10 °C durante 10 minutos y se deja que alcance temperatura ambiente. Tras diluir con AcOEt, la mezcla se extrae con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 5 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (1:1) para obtener II.24 (460 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 8.79 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 8.30 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.31 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 6.02 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 5.82 – 5.59 (m, 1H, CH<sub>ribosa</sub>), 4.60 – 4.31 (m, 3H, CH<sub>ribosa</sub> + CH<sub>2</sub>), 3.24 (s, 1H, CH<sub>alquino</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 169.6, 169.4 (todos C=O), 154.4 (C), 152.8 (CH<sub>purina</sub>), 152.3 (C), 142.8 (CH<sub>purina</sub>), 135.7 (C), 132.5 (CH<sub>arom</sub>), 131.8 (C), 129.8 (CH<sub>arom</sub>), 125.0 (C), 86.6 (CH<sub>ribosa</sub>), 83.6 (CH<sub>alquino</sub>), 80.6 (CH<sub>ribosa</sub>), 79.4 (C), 73.2 (CH<sub>ribosa</sub>), 70.8 (CH<sub>ribosa</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 20.9, 20.6, 20.5 (todos CH<sub>3</sub>). IR (película): ν<sub>máx</sub> 3276, 2929, 1748, 1580, 1549, 1508, 1446, 1372, 1328, 1302, 1220, 1101, 1049, 921, 857, 805, 737, 643 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS *m/z*: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 479.15613; encontrado 479.15525.

### Síntesis de II.46.



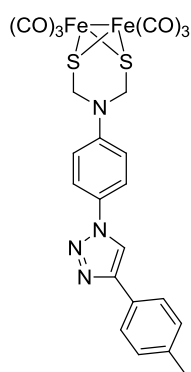
En un matraz flameado y bajo argón se prepara una disolución de **II.45** (100 mg, 0.17 mmol) en 6 mL de una mezcla de THF:MeOH (1:1) anhidros. La mezcla se trata con KF (31.2 mg, 0.53 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hex:Tol (8:2) para obtener **II.45** (66.9 mg, 77%) como un sólido rojo.

$^1\text{H}$  RMN (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.69 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.04 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9 (CO), 144.7 (C), 134.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 115.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 113.5 (C), 83.6 ( $\text{C}_{\text{alquino}}$ ), 76.4 ( $\text{CH}_{\text{alquino}}$ ), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3284, 2920, 2079, 2032, 1997, 1964, 1606, 1511, 1387, 1269, 1226, 1201, 1179, 916, 820, 614, 570  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Fe}_2\text{NO}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  485.86897; encontrado 485.87078.

#### II.6.4. Procedimiento general para la síntesis de cicloaductos por reacción CuAAC.

En un matraz purgado con argón, se mezclan la azida **II.1** (1.0 equiv) y el correspondiente alquino (1.0 eq equiv) con  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.2 eq equiv) y ascorbato sódico (3.0 eq equiv). Se añade después el correspondiente disolvente desgasificado (DMF o mezcla de THF: $\text{H}_2\text{O}$ ) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la total desaparición de los productos de partida por CCF. Se concentra el disolvente a presión reducida y la disolución restante se extrae con  $\text{CHCl}_3$ , la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Los crudos de reacción se purifican mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice utilizando la mezcla de eluyentes indicada en cada caso.

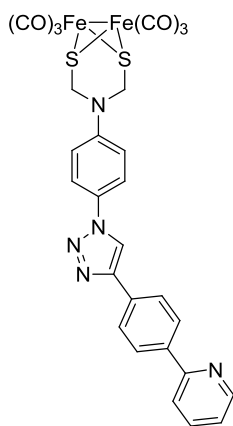
### Síntesis de II.5.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (200 mg, 0.39 mmol), 4-etiniltolueno (**II.4**) (50.3  $\mu$ L, 0.39 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (118.9 mg, 0.48 mmol) y ascorbato sódico (235.8 mg, 1.19 mmol), a temperatura ambiente durante 20 h en 15 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía, utilizando como eluyente DCM para obtener **4a** (181.2 mg, 75%) como un sólido rojo.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.81 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.75 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.28 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.38 (s, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9 (CO), 148.5 (C), 144.8 (C), 138.4 (C), 130.1 (C), 129.7 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 125.8 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 117.2 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 116.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 110.1 (C), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2924, 2855, 2111, 2083, 2031, 2000, 1964, 1522, 1383, 1231, 1202, 1038, 917, 816, 613  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Fe}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  620.92836; encontrado 620.93031.

### Síntesis de II.47.

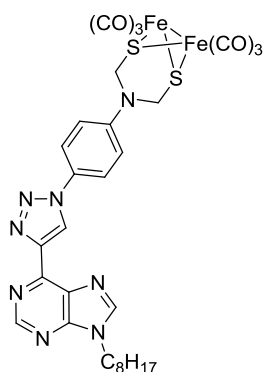


Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), 2-(4-etilnilfenil)piridina **II.9** (35.5 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 24 h en 6 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía, utilizando como eluyente un gradiente de mezcla de DCM:AcOEt (0 a 50%) para obtener **II.47** (108 mg, 80%) como un sólido rojo.

$^1\text{H RMN}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{PhPy}}$ ), 8.21 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 8.13 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{PhPy}}$ ), 8.05 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{PhPy}}$ ), 7.84 – 7.74 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.39 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9 (CO), 156.9 (C), 149.9 (CH), 148.0 (C), 144.9 (C), 139.3 (C), 136.9 (CH), 131.0 (C), 129.9 (C), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 122.5 (CH), 122.3 (CH), 120.6 (C), 117.9 (CH), 116.4 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2923, 2853, 2077, 2033, 1994, 1736, 1683, 1610, 1584, 1521,

1464, 1438, 1380, 1260, 1237, 1198, 1099, 1037, 815, 783, 737  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{Fe}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  683.93928; encontrado 683.93615.

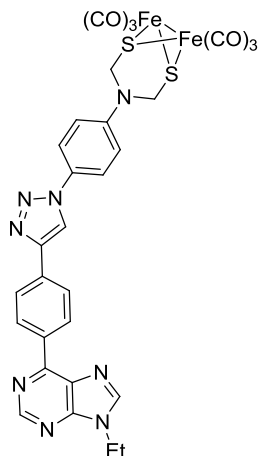
#### Síntesis de II.48.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (360 mg, 0.71 mmol), **II.13** (102.2 mg, 0.71 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (213.9 mg, 0.85 mmol) y ascorbato sódico (424.3 mg, 2.14 mmol), a temperatura ambiente durante 24 h en 21 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía, utilizando como eluyente una mezcla de DCM:AcOEt (8:2) para obtener **II.48** (195.6 mg, 43%) como un sólido rojo.

**$^1\text{H}$  RMN** (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.51 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 9.01 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 8.75 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.18 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.67 (s, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4.33 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 – 1.10 (m, 12H, 6 x  $\text{CH}_2$ ), 0.83 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (176 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  207.1 (CO), 152.1 (C), 152.0 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 146.9 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 146.1 (C), 144.4 (C), 143.5 (C), 129.3 (C), 128.5 (C), 125.0 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 116.2 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 49.0, 43.3, 31.2, 29.1, 28.5, 28.4, 26.0, 22.1 (todos  $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2925, 2855, 2074, 2034, 1995, 1601, 1522, 1455, 1385, 1325, 1268, 1205, 1144, 1036, 917, 823, 646, 615, 582  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Fe}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  761.03495; encontrado 761.03459.

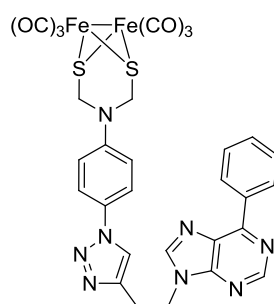
#### Síntesis de II.49.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), **II.17** (49.2 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 24 h en 6 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de DCM:AcOEt (8:2) para obtener **II.49** (146 mg, 97%) como un sólido rojo.

**<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 8.94 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>arom</sub>), 8.24 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 8.18 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.39 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.63 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.9 (CO), 152.6 (C), 152.4 (CH), 145.0 (C), 144.0 (CH), 140.2, 135.8, 132.7, 131.3 (todos C), 130.5 (CH), 129.9 (C), 126.1 (CH<sub>arom</sub>), 123.6 (C), 122.5, 118.2, 116.45 (todos CH<sub>arom</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>). **IR** (película): ν<sub>máx</sub> 2925, 2073, 2031, 1994, 1611, 1578, 1521, 1504, 1447, 1384, 1325, 1262, 217, 1199, 1039, 916, 862, 757 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 752.98457; encontrado 752.98640.

### Síntesis de II.50.

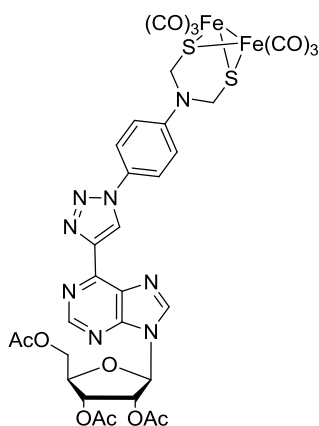


Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), **II.19** (49.1 mg, 0.19 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 20 h en 6 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de DCM:AcOEt (8:2) para obtener **II.50** (49.1 mg, 82%) como un sólido rojo.

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (s, 1H, CH<sub>purina</sub>), 8.76 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>Ph</sub>), 8.05 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 7.77 – 7.42 (m, 6H, CH<sub>Ph</sub> + CH<sub>purina</sub> + CH<sub>arom</sub>), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.81 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.8 (CO), 155.0 (C), 152.5 (C), 152.4 (CH), 145.0 (C), 144.9 (CH), 143.8, 135.7, 131.2 (todos C), 131.1 (CH), 129.9 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 122.4 (CH), 120.3 (CH), 116.3 (CH), 49.7, 43.3, 26.2 (todos CH<sub>2</sub>). **IR** (película): ν<sub>máx</sub> 2921, 2852, 2073, 2035, 1996, 1741, 1572, 1521, 1452, 1377, 1325, 1261, 1208, 1094, 1048, 818, 767, 696, 643, 619 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 752.97199; encontrado 752.97247.



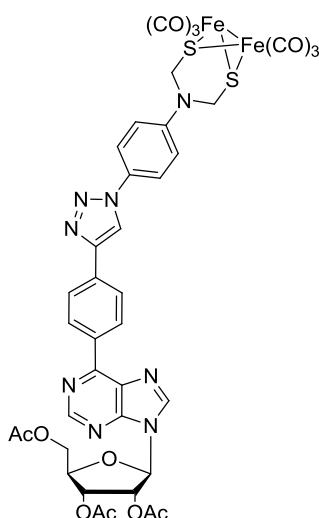
### Síntesis de II.51.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), **II.22** (79.8 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 40 h en 6 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía, utilizando como eluyente AcOEt para obtener **II.51** (98.0 mg, 55%) como un sólido rojo.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.13 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 9.10 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 8.31 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.84 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.90 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.34 – 6.29 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 6.05 – 5.97 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 5.75 – 5.69 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 4.53 – 4.43 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{ribosa}} + \text{CH}_2\text{-ribosa}$ ), 4.38 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18, 2.15, 2.11 (todos s, 3H, todos  $\text{CH}_3$  AcO).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9 (CO), 170.4, 169.7, 169.5 (todos  $\text{CO}_{\text{AcO}}$ ), 153.4 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 151.8, 147.9 (ambos C), 145.2 ( $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 144.0, 143.2, 130.5, 129.6, 124.7 (todos C), 122.8, 116.3 (ambos  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 86.6, 80.6, 73.3, 70.7 (todos  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$  ribosa), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9, 20.7, 20.5 (todos  $\text{CH}_3$  AcO). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2920, 2852, 2073, 2035, 1997, 1747, 1600, 1553, 1522, 1420, 1372, 1222, 1044, 906, 824  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{Fe}_2\text{N}_8\text{O}_{13}\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  906.98338; encontrado 906.98417.

### Síntesis de II.52.

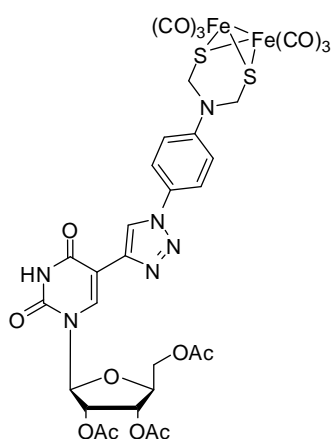


Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol) **II.24** (94.7 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 30 h en 3 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente AcOEt para obtener **II.52** (165.4 mg, 85%) como un sólido rojo.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 8.92 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.31 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{purina}}$ ), 8.24 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 8.13 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.77 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.90 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,

CH<sub>arom</sub>), 6.32 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 6.03 (t, 1H,  $J = 5.3$  Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 5.72 (t, 1H,  $J = 5.2$  Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 4.53 – 4.41 (m, 3H, CH<sub>ribosa</sub> + CH<sub>2-ribosa</sub>), 4.38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.18, 2.16, 2.10 (todos s, 9H, CH<sub>3</sub> AcO). <sup>13</sup>C RMN (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.9 (CO), 170.4, 169.7, 169.5 (todos CO<sub>AcO</sub>), 154.8 (C), 152.8 (CH), 152.2, 147.8, 145.0 (C), 142.7 (CH), 139.4, 135.4, 133.0, 131.8, (C), 130.6 (CH<sub>arom</sub>), 130.0, 129.9, 128.6 (C), 126.1 (CH<sub>arom</sub>), 122.5 (CH<sub>arom</sub>), 118.3 (CH), 116.4 (CH<sub>arom</sub>), 86.5, 80.5, 73.2, 70.8 (todos CH<sub>ribosa</sub>), 63.2 (CH<sub>2-ribosa</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 20.9, 20.7, 20.6 (todos CH<sub>3</sub> AcO). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2920, 2074, 2034, 1996, 1749, 1580, 1521, 1446, 1375, 1327, 1221, 1099, 1041, 918, 860, 802, 615 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>13</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 983.01472; encontrado 983.01685.

### Síntesis de II.53.

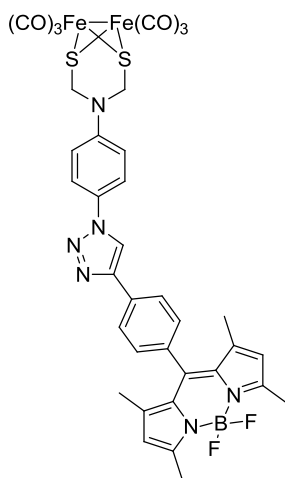


Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (50 mg, 0.09 mmol), **II.29** (46.9 mg, 0.09 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (29.7 mg, 0.12 mmol) y ascorbato sódico (58.9, 0.29 mmol), a temperatura ambiente durante 24 h en 6 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de DCM:AcOEt (8:2) para obtener **II.53** (70.5 mg, 78%) como un sólido rojo que en disolución muestra los dos posibles tautómeros (Mayoritario = M y minoritario = m) en proporción 0.64:0.16.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.91 (s, 1H, OH, M), 8.81 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 8.50 (s, 1H, CH<sub>pirimidina</sub>), 8.31 (s, 1H, NH, m), 7.88 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.13 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.11 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 5.53 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 5.41 (t, 1H,  $J = 5.3$  Hz, CH<sub>ribosa</sub>), 4.64 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.50 – 4.03 (m, 3H, CH<sub>2-ribosa</sub> + CH<sub>ribosa</sub>), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (176 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  207.1 (CO), 170.1 (C), 169.3 (C), 160.9 (C), 149.5 (C), 144.0 (C), 139.3 (C), 136.8 (CH), 128.7 (C), 121.7 (CH), 120.0 (CH), 116.0 (CH), 105.5 (C), 87.8, 79.4, 79.1, 72.2, 69.9 (todos CH), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 20.5, 20.3, 20.2 (todos CH<sub>3</sub>). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3079, 2926, 2074, 2035, 1996, 1748, 1715, 1521, 1465, 1375, 1230, 1100, 1041, 914, 818, 730, 613, 581

$\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{15}\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  898.96706; encontrado 898.97131.

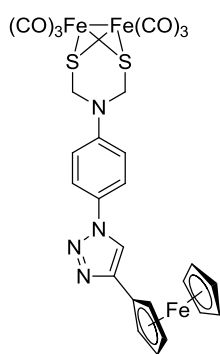
#### Síntesis de II.54.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), **II.34** (68.9 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 48 h en 12 mL de una mezcla desgasificada de THF:H<sub>2</sub>O (1:1). El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de DCM:AcOEt (1:1) para obtener **II.54** (65 mg, 39%) como un sólido rosa oscuro.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 8.08 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.77 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.41 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.01 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.39 (s, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.58 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.8 (CO), 155.7 (C), 147.6 (C), 144.9 (C), 143.2 (C), 141.2 (C), 135.1 (C), 131.4 (C), 131.1 (C), 129.8 (C), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.6 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.5 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 121.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 118.1 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 116.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2923, 2853, 2074, 2035, 1997, 1609, 1544, 1514, 1468, 1195, 1158, 1083, 1046, 981  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{BF}_2\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  853.02741; encontrado 853.02749.

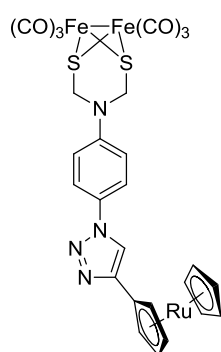
#### Síntesis de II.55.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.55** (100 mg, 0.19 mmol), etinilferroceno (**II.37**) (41.5 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 48 h en 6 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de mezcla de DCM:AcOEt (0% a 50%), obteniéndose **II.55** (102 mg, 72%) como un sólido marrón rojizo.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.74 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 4.79 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 4.38 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 4.14 (s, 5H,  $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9 (C), 147.5 (C), 144.8 (C), 130.1 (C), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 116.6 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 116.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 69.76 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 68.9 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 66.9 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2922, 2850, 2079, 2036, 1980, 1521, 1384, 1261, 1200, 1045, 816  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Fe}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  714.87903; encontrado 714.87814.

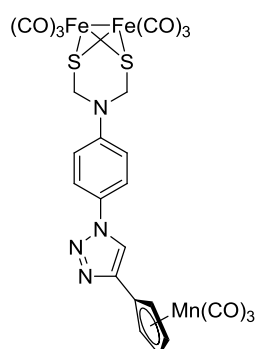
### Síntesis de II.56.



Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), etinilrutenoceno (**II.40**) (50.6 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 20 h en 15 mL de DMF desgasificada. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente DCM para obtener **II.56** (120.0 mg, 79%) como un sólido rojizo.

**$^1\text{H}$  RMN** (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 5.19 (s, 2H, Cp), 4.70 (s, 2H, Cp), 4.54 (s, 5H, Cp), 4.37 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9 (CO), 145.7 (C), 144.5 (C), 129.7 (C), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 116.9 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 116.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 78.9 ( $\text{C}_{\text{Cp}}$ ), 71.6 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 70.82 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 69.5 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2923, 2855, 2078, 2039, 1986, 1521, 1451, 1385, 1201, 1045, 918, 811  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Fe}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{RuS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  760.84925; encontrado 760.84765.

### Síntesis de II.57.

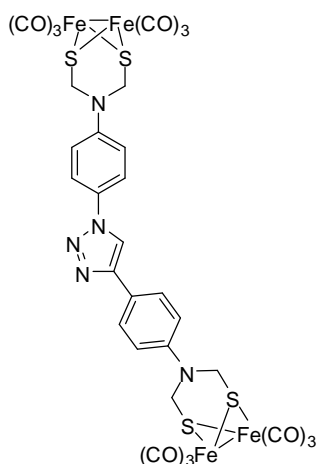


Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (100 mg, 0.19 mmol), etinilmantreno (**II.43**) (57.1 mg, 0.19 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (59.3 mg, 0.23 mmol) y ascorbato sódico (117.9, 0.59 mmol), a temperatura ambiente durante 48 h en 12 mL de una mezcla desgasificada de THF: $\text{H}_2\text{O}$  (1:1). El crudo se

cromatografía, utilizando como eluyente un gradiente de mezcla de DCM:AcOEt (0% a 50) para obtener **II.57** (95 mg, 65%) como un sólido marrón rojizo.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.70 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.88 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 5.39 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 4.85 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 4.37 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  224.6 (CO-Mn), 206.9 (CO-Fe), 184.3 (C), 145.1 (C), 129.6, 122.6 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 118.0 ( $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 116.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 92.4 (C), 82.3 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 81.7 ( $\text{CH}_{\text{Cp}}$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2075, 2027, 1997, 1929, 1609, 1521, 1455, 1384, 1270, 1202, 1043, 916, 820, 665, 632, 581  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Fe}_2\text{MnN}_4\text{O}_9\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  732.82769; encontrado 732.82924.

### Síntesis de **II.58**.

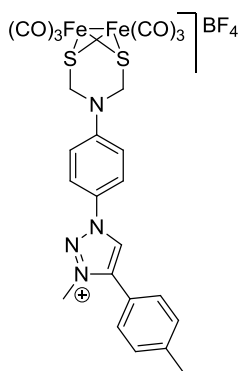


Siguiendo el procedimiento general, se hacen reaccionar **II.1** (51.7 mg, 0.10 mmol), **II.46** (50.0 mg, 0.10 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (30.7 mg, 0.12 mmol) y ascorbato sódico (61.0, 0.31 mmol), a temperatura ambiente durante 30 h en 3 mL de DMF desgasificada. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se seca a vacío, obteniéndose así **II.58** puro (85.0 mg, 83%) como un sólido rojo.

**$^1\text{H}$  RMN** (700 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.11 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{triazol}}$ ), 7.90 – 7.84 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.17 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 5.10 – 4.44 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (176 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  207.2 (CO), 147.0 (C), 143.9 (C), 143.6 (C), 129.0 (C), 126.7 (C), 126.3 (CH), 121.3 (CH), 118.0 (CH), 117.8 (C), 116.1 (CH), 115.7 (CH), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2923, 2855, 2077, 2030, 1984, 1956, 1609, 1517, 1494, 1451, 1380, 1258, 1229, 1193, 1140, 1032, 1005, 911, 876, 811, 779, 667, 611, 564  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{Fe}_4\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  991.7230; encontrado 991.72680.

### II.6.5. Síntesis de la sal de triazolío.

#### Síntesis de II.61.



A un matraz flameado y bajo corriente de argón se añaden **II.5** (80 mg, 0.12 mmol) y tetrafluorborato de trimetiloxonio (28.0 mg, 0.19 mmol). La mezcla se disuelve en 8.5 mL de DCM anhidro y se agita durante 72 h a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purifica mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de mezcla de DCM:AcOEt:MeOH (7:2.5:0.5)

a (6:3:1) para obtener **II.61** (56.4 mg, 60%) como un sólido rojo.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>), 8.07 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.79 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.40 – 7.26 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz, CH<sub>arom</sub>), 4.69 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 208.2 (CO), 145.1 (C), 143.4 (C), 131.1 (CH<sub>arom</sub>), 130.3 (CH<sub>arom</sub>), 127.8 (CH), 126.8 (CH<sub>triazol</sub>), 123.9 (CH<sub>arom</sub>), 120.8 (C), 117.2 (CH<sub>arom</sub>), 115.2 (CH<sub>arom</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (NCH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (película): ν<sub>máx</sub> 3675, 3658, 3601, 3492, 2954, 2924, 2852, 2074, 2034, 1996, 1706, 1605, 1520, 1505, 1446, 1363, 1282, 1261, 1221, 1059, 915, 820, 614, 579, 562 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 634.94402; encontrado 634.94556.

**II.6.6. Análisis estructural de los complejos II.1 y II.50.**

Los cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos X se obtuvieron en el caso del complejo **II.1** por difusión lenta de hexano en una disolución concentrada del complejo en DCM y en caso del complejo **II.50** a partir de una disolución concentrada del crudo de reacción en DMF.

Tabla II.3

	<b>Complejo II.1</b>	<b>Complejo II.50</b>
Fórmula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> Fe <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>20</sub> Fe <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
M	504.06	752.35
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1809.93(12)	3001.8(2)
Z	4	4
Densidad (g/cm <sup>-3</sup> )	1.0850	1.665
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclinico
Grupo espacial	P <sub>2(1)/n</sub>	P <sub>2(1)/c</sub>
a (Å)	7.7105(3)	31.9819(13)
b (Å)	22.9245(8)	6.6255(2)
c (Å)	10.2862(4)	14.4909(6)
β (°)	95.4593(13)	102.1456(17)
R	0.0251	0.0840
Rw	0.0591	

**II.6.7. Estudios electroquímicos en presencia de ácidos.**

La medida inicial, 0.0 equivalentes de H<sup>+</sup> se llevó a cabo con 5 mL de una disolución 10<sup>-3</sup>M del correspondiente complejo (**II.5** o **II.61**) en CH<sub>3</sub>CN. En el caso de **II.5**, fue necesario someter la muestra a ultrasonidos para facilitar la total disolución. Como fuente de ácido, se utilizaron disoluciones 0.2 M del ácido correspondiente en CH<sub>3</sub>CN y se llevaron a cabo adiciones de manera consecutiva sobre la disolución de la medida anterior, desde los 5 µL a los 500 µL (lo que correspondería con un rango de 0 a 40 equivalentes de H<sup>+</sup>) utilizando una microjeringa Hamilton. Tras las adiciones, las mezclas se agitaron durante 2 minutos antes de registrarse el siguiente voltamperograma cíclico.

### II.6.7.1. Estudios electroquímicos de II.5 en presencia de AcOH

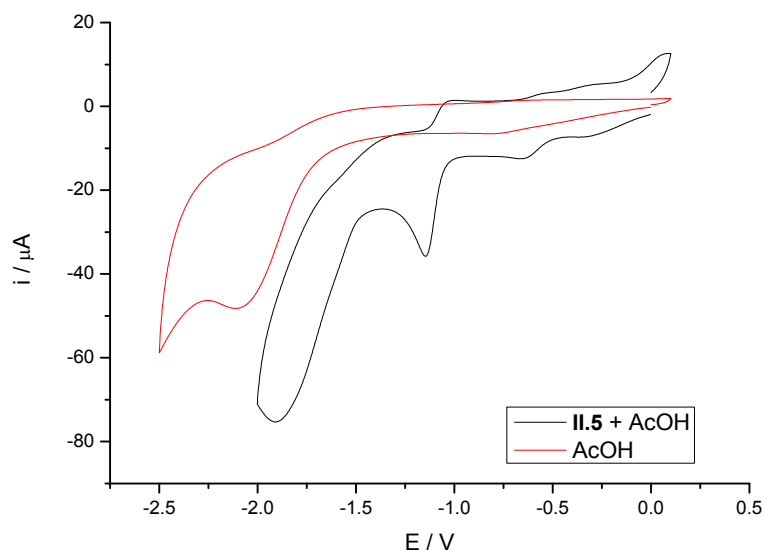


Figura II.9. Voltamperogramas cíclicos de II.5 ( $10^{-3}$  M) + AcOH ( $3 \cdot 10^{-3}$  M, 3 equivalentes) y AcOH ( $3 \cdot 10^{-3}$  M).

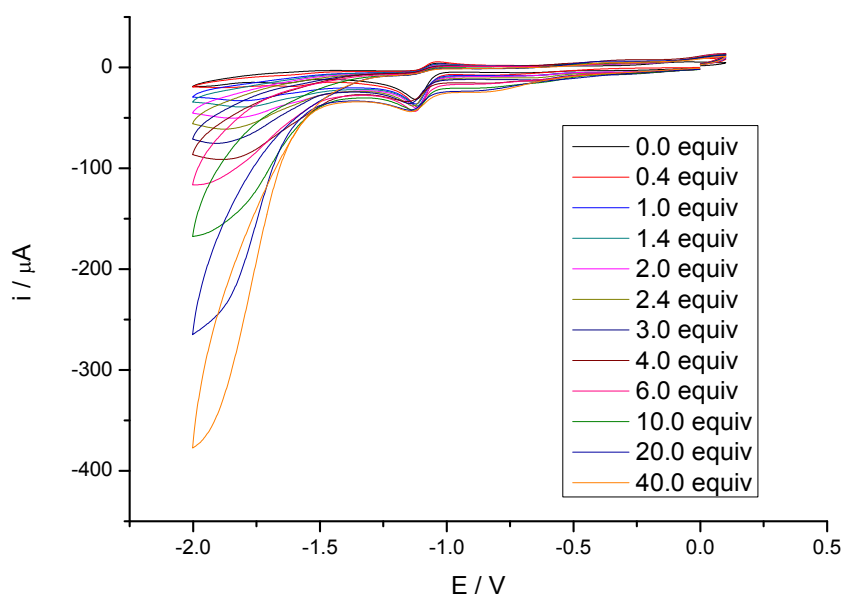


Figura II.10. Voltamperogramas cíclicos del complejo II.5 ( $10^{-3}$  M) con AcOH (0.0 a 40.0 equivalentes de  $H^+$ ).



### II.6.7.2. Estudios electroquímicos de II.5 en presencia de $\text{H}_2\text{SO}_4$

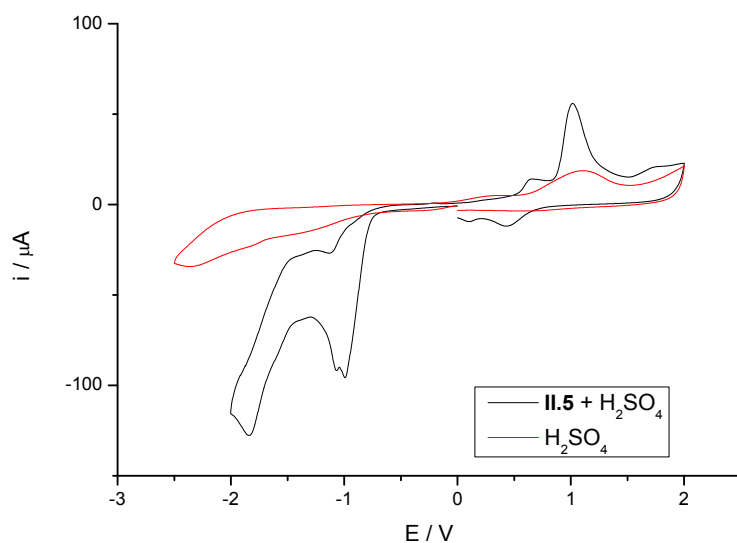


Figura II.11. Voltamperogramas cíclicos de **II.5** ( $10^{-3}$  M) +  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $3 \cdot 10^{-3}$  M, 6 equivalentes) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $3 \cdot 10^{-3}$  M).

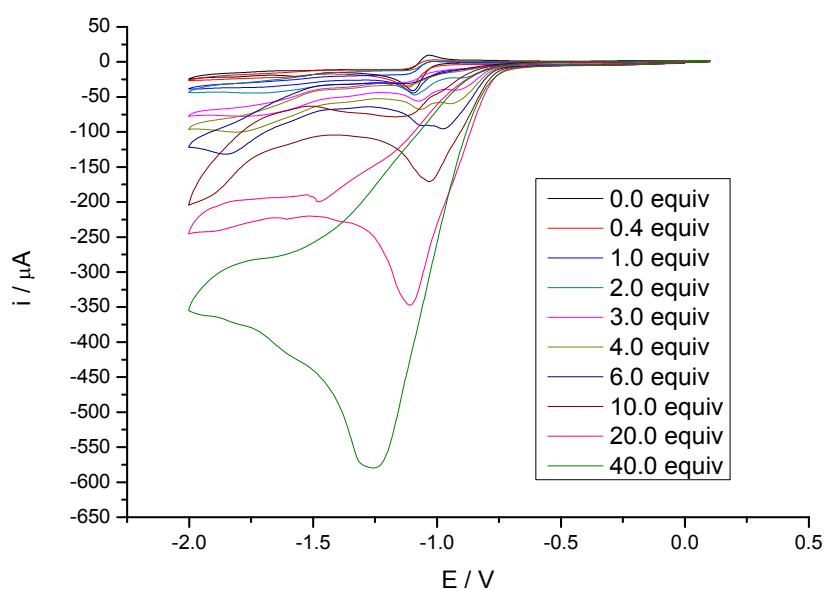


Figura II.12. Voltamperogramas cíclicos del complejo **II.5** ( $10^{-3}$  M) con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.0 a 40.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ ).

### II.6.7.3. Estudios electroquímicos de II.61 en presencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

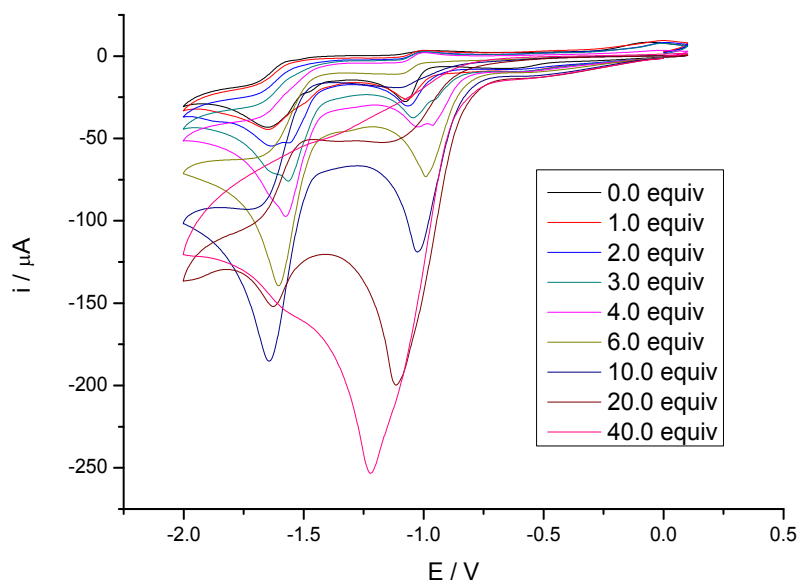


Figura II.13. Voltamperogramas cíclicos del complejo **II.61** (10<sup>-3</sup>M) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.0 a 40.0 equivalentes de H<sup>+</sup>).



**CAPÍTULO III**  
**METALANUCLEOBASES: ANTECEDENTES**



### III. METALANUCLEOBASES.

#### III.1. Introducción.

La interacción entre nucleobases y metales de transición ha sido un tema de gran interés para distintos grupos de investigación durante los últimos 50 años.<sup>72</sup> La coordinación de fragmentos de ADN a diferentes complejos metálicos es un elemento fundamental para entender distintos procesos bioinorgánicos.<sup>73</sup> De hecho, la actividad antitumoral de algunos complejos metálicos, ha centrado la atención de diversos grupos de investigación hacia el estudio de las interacciones ADN-Metal, especialmente en el caso de los complejos de Pt(II), como el *cis*-platino y sus análogos.<sup>74</sup> La búsqueda de nuevos compuestos que presenten acción terapéutica se ha extendido a otros metales<sup>75,76,77</sup> y más recientemente

<sup>72</sup> La interacción entre las nucleobases y los iones metálicos es un aspecto fundamental en la química bioinorgánica, ver: a) Lippard S. J.; Berg, J. M. *Principle os Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1994**. b) Bertini, B.; Gray, H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S. *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1994**. c) Hadjiladis, N.; Sletten, E. *Metal-Complex-DNA Interactions*, Wiley, Chichester, U.K., **2009**. d) Houlton, A. *Adv. Inorg. Chem.* **2002**, 53, 87.

<sup>73</sup> a) Lippert, B. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 487. b) Lippert, B.; Sanz Miguel, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1537. b) Lippert, B.; Sanz Miguel, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1537.

<sup>74</sup> a) Jung, Y.; Lippard, S. J. *Chem Rev.* **2007**, 107, 1387. b) Reissner, T.; Scheider, S.; Schorr, S.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3077. c) Starha, P.; Vanco, J. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 332, 1.

<sup>75</sup> a) Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.* **2008**, 183. b) Strohfeltdt, K.; Tacke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1174. c) Hartinger, C. G.; Metzler-Nolte, N.; Dyson, P. J. *Organometallics* **2012**, 31, 5677. d) Claver, C. M.; Păunescu, E.; Nowak-Sliwinska, P.; Griffioen, A. W.; Scopelliti, R.; Dyson P.K. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3356. e) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J.; *Dalton Trans.* **2016**, 45, 3201.

las interacciones de metales con nucleobases han ampliado sus perspectivas por sus aplicaciones en otros campos, como el de la ciencia de materiales.<sup>78</sup>

Debido a la presencia de pares de electrones libres en los átomos de nitrógeno y oxígeno de las nucleobases, la gran mayoría de los complejos metálicos preparados son, de hecho, complejos de coordinación.<sup>72,76</sup> Sin embargo, las nucleobases también presentan distintos puntos que podrían coordinarse al metal mediante la formación de enlaces M–C. En este contexto, los últimos avances en este campo han ido encaminados al desarrollo de metodologías regioselectivas para la preparación de nuevos fragmentos de ADN con enlaces M–C, siendo este carbono parte de la estructura de la nucleobase (Figura III.1).

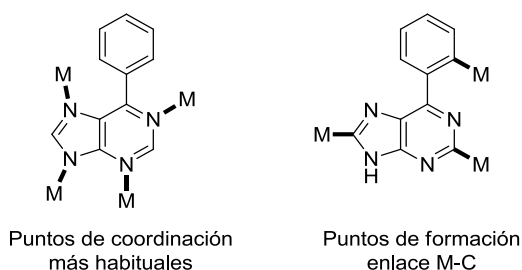


Figura III.1. Diferentes modos de coordinación de las nucleobases con centros metálicos.

### III.2. Complejos con enlaces M–C.

Hasta la fecha, existen muy pocos ejemplos de nucleótidos o nucleósidos con enlaces M–C en los que además el átomo carbono forme parte del esqueleto de la nucleobase. Los compuestos descritos hasta el momento pueden clasificarse, de forma general, según la estrategia utilizada para promover la coordinación del metal.

#### III.2.1. C–H activación *N*-Dirigida.

##### III.2.1.1. Derivados de Rh<sup>III</sup> e Ir<sup>III</sup>.

Nuestro grupo de investigación ha publicado la síntesis de metalanucleósidos y metalanucleótidos derivados de 6-fenilpurina mediante activación C–H, *N*-dirigida.<sup>79</sup> La metodología utiliza como fuente de metal los complejos diméricos [MCl<sub>2</sub>Cp\*]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir) y

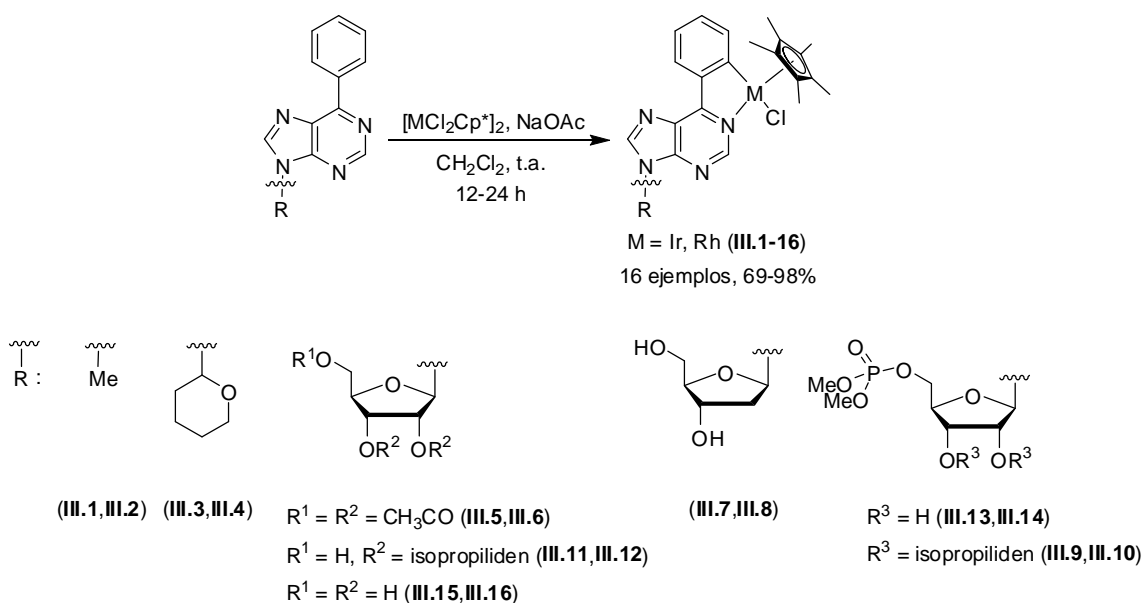
<sup>76</sup> a) Liu, Z. L.; Romero-Canelón, I.; Qamar, B.; Hearn, J. M.; Habtemariam, A.; Barry, N. P. E.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3941. b) Liu, Z. L.; Romero-Canelón, I.; Habtemariam, A.; Barry, N. P. E.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2014**, 33, 5324.

<sup>77</sup> a) Liu, Z.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 349. b) Liu, H. K.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1174. c) Millett, A. J.; Habtemariam, A.; Romero-Canelón, I.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2015**, 34, 2683. d) Zhang, P.; Sadler, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 839, 5. e) Maity, S. K.; Lönnberg, T. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 1274.

<sup>78</sup> a) Verma, S.; Mishra, A. K.; Kumar, J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 79. b) Mohapatra, B.; Patibha; Verma, S. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4748. c) Takezawa, Y.; Shionoya, M. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 2066.

<sup>79</sup> Martín-Ortiz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12603.

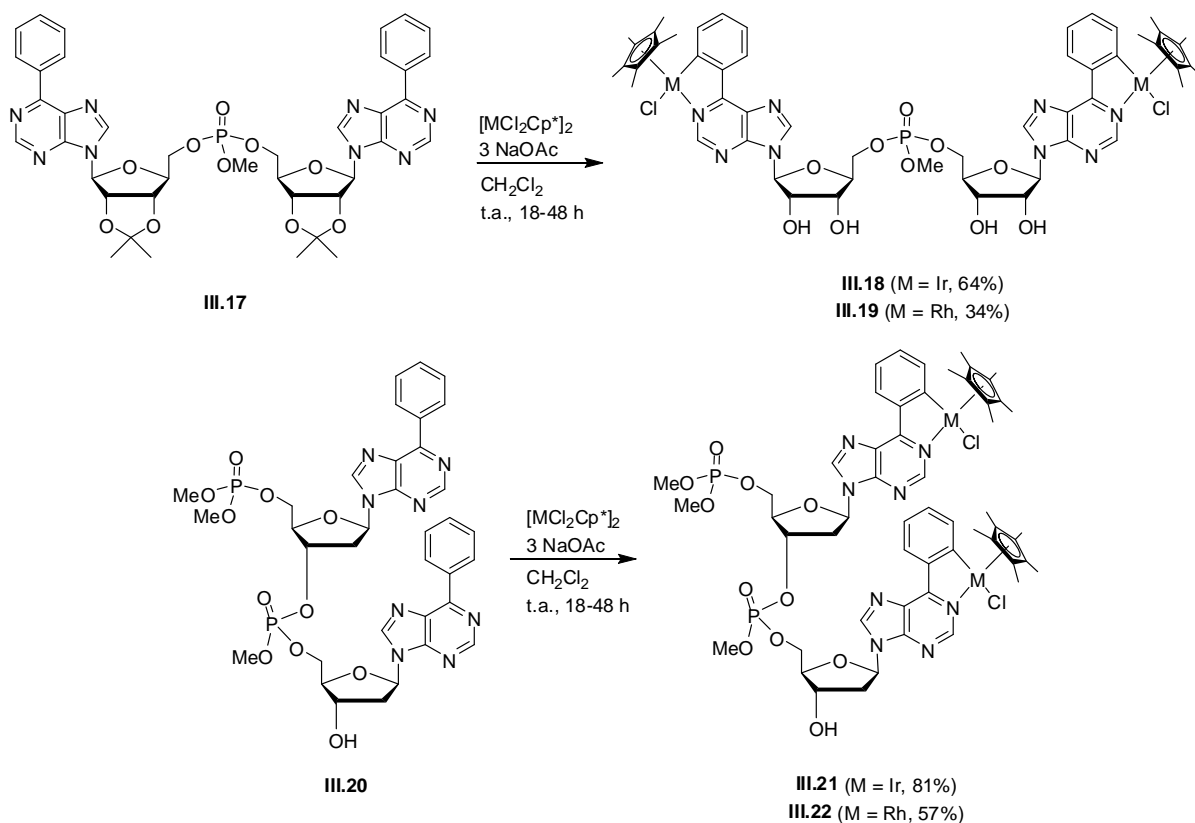
la reacción tiene lugar en diclorometano, a temperatura ambiente, en presencia de NaOAc (Esquema III.1). En estas condiciones se ha preparado toda una serie de metalaciclos half-sandwich de 5 eslabones derivados de 6-fenilpurina (**III.1** a **III.16**), con rendimientos de buenos a excelentes, en un proceso que implica la coordinación del centro metálico al *N1* del esqueleto de la purina y la activación del enlace  $C(sp^2)-H$  en posición *orto* del grupo fenilo. Las condiciones de reacción son compatibles con la presencia de enlaces glicosídicos (lábil), grupos OH libres, derivados de ribosa y de desoxirribosa e incluso grupos fosfato.<sup>79</sup>



Esquema III.1. C–H activación *N*-dirigida de derivados de 6-fenilpurina. Los números impares corresponden con especies de Ir(III) y los pares de Rh(III).

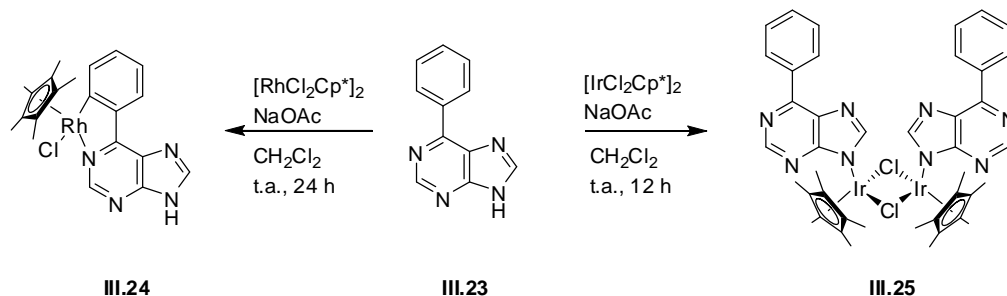
Esta metodología permite la preparación de una amplia gama de complejos, desde simples metalaciclos de Ir(III) y Rh(III) derivados de nucleobases a metalanucleósidos, metalanucleótidos (que se obtuvieron como mezclas diastereoméricas 1:1) e incluso dinucleótidos (**III.18-III.19** y **III.21-III.22**). Las reacciones transcurren con buenos rendimientos con independencia del complejo metálico de partida, aunque generalmente la formación de los metalaciclos de Rh(III) requiere mayor exceso de base, tiempos de reacción más prolongados y los rendimientos son algo inferiores (Esquema III.2).<sup>79</sup>





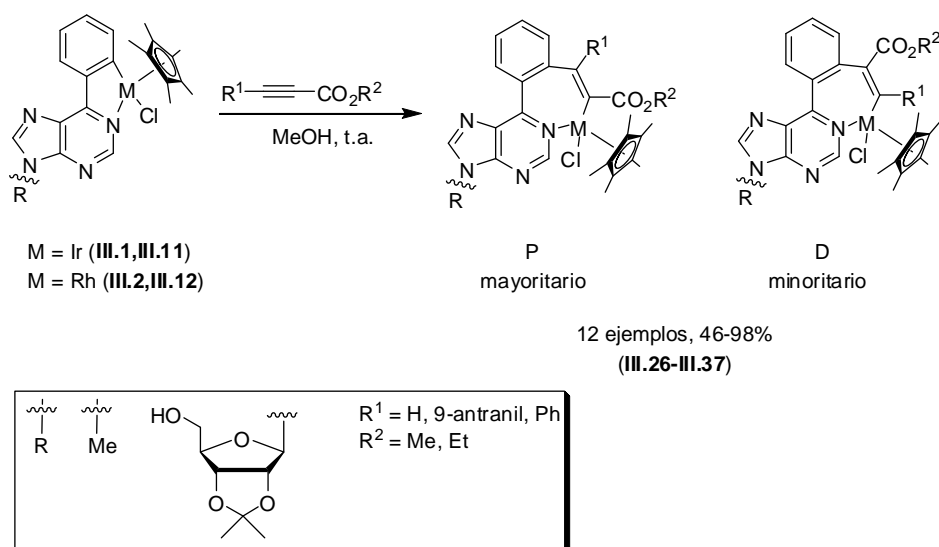
Esquema III.2. Síntesis de metaladeninucleótidos derivados 6-fenilpurina

También se ha estudiado la compatibilidad del proceso de formación de los metalaciclos en derivados de purina con la posición *N9* libre. En este caso el resultado de la reacción entre la 6-fenilpurina (**III.23**) y el dímero metálico  $[MCl_2Cp^*]_2$  (M = Ir, Rh) en diclorometano en presencia de NaOAc, depende de la naturaleza del metal, ya que en el caso del complejo de rodio, se obtuvo el metalaciclo esperado **III.24**, mientras que en el caso del de iridio se observó la formación del dímero de purina **III.25** (Esquema III.3), producto resultante de la activación formal del enlace N–H.



Esquema III.3

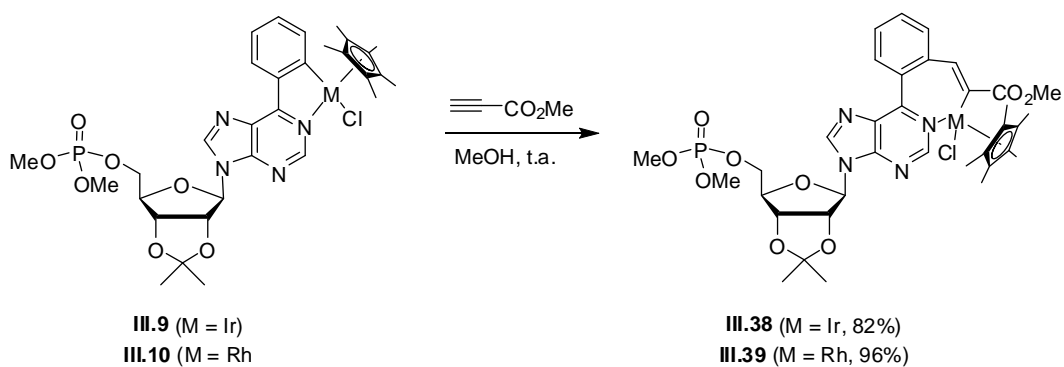
Los metalanucleósidos y metalanucleótidos half-sandwich preparados han sido posteriormente funcionalizados mediante inserción de alquinos en el enlace M–C.<sup>80</sup> Las reacciones se han llevado a cabo con una amplia variedad de alquinos. La reacción tiene lugar en metanol a temperatura ambiente y en todos los casos se obtuvo el producto de inserción con rendimientos entre buenos y excelentes, independientemente de la naturaleza del metal, Ir(III) o Rh(III). La regioselectividad del proceso se ha estudiado con diversos propiolatos sustituidos en C3, observándose que la reacción es muy regioselectiva, conduciendo a la formación preferente del isómero *proximal P*, el regioisómero que orienta el grupo carboxilato junto al centro metálico, frente al isómero *distal D* (Esquema III.4).



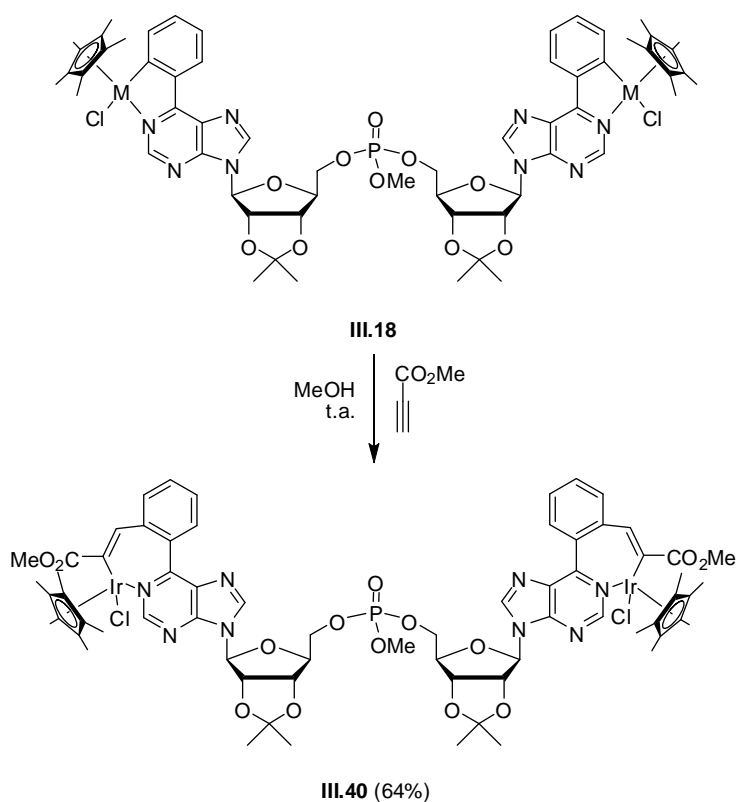
Esquema III.4. Reacción general de inserción de alquinos.

La inserción de alquinos se ha extendido a los metalanucleótidos **III.9** y **III.10** y el metaladinucleótido **III.18**. En estos casos las reacciones con propiolato de metilo dieron lugar a la formación de los productos de mono- y bis-inserción **III.38**, **III.39** y **III.40** respectivamente, con buenos rendimientos y con regioselectividad total hacia el isómero *proximal P* (Esquema III.5 y III.6).

<sup>80</sup> Valencia, M.; Martín-Ortiz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3831.

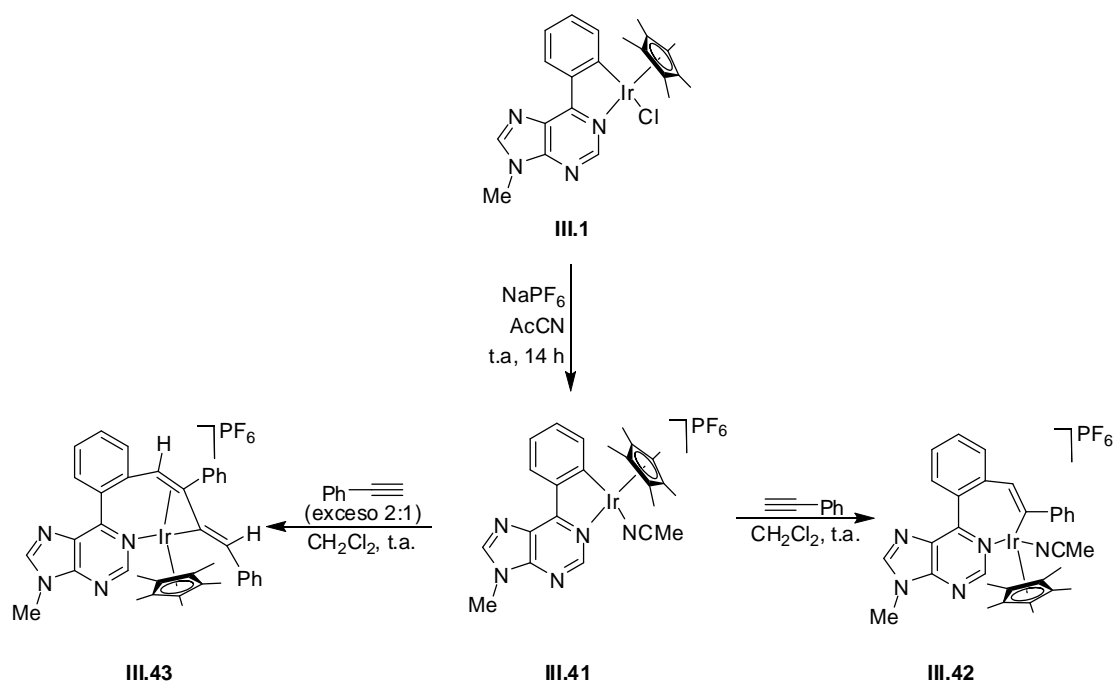


Esquema III.5



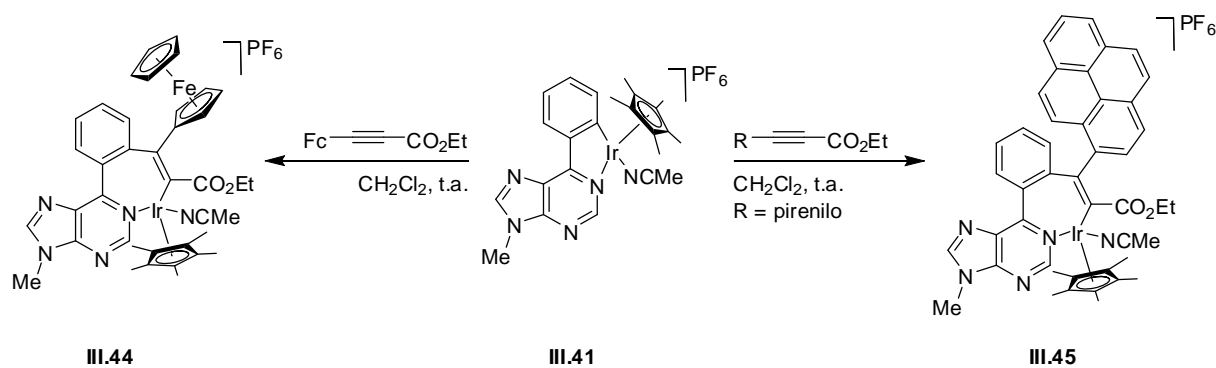
Esquema III.6

A partir del iridaciclo **III.1** se ha llevado a cabo la síntesis del complejo catiónico de Ir(III) **III.41** por reacción con  $\text{NaPF}_6$  en acetonitrilo a temperatura ambiente. La reactividad de esta sal ha sido también estudiada. La reacción del complejo catiónico **III.41** con cantidades estequiométricas de fenilacetileno, condujo al producto de monoinserción **III.42** con total regioselectividad. En exceso de alquino la reacción condujo a la formación del producto de doble inserción **III.43** (Esquema III.7).



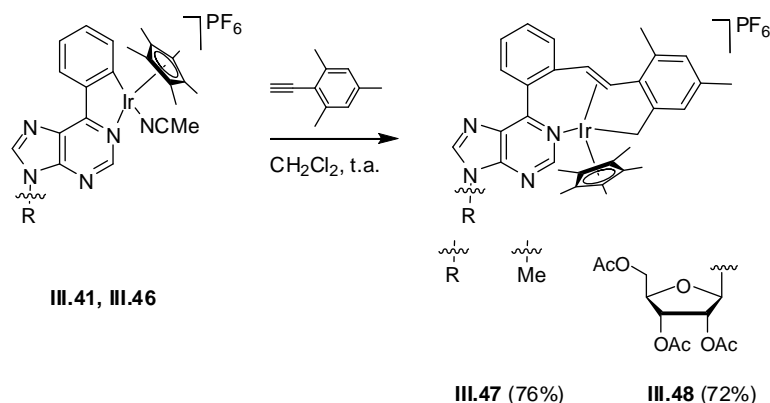
Esquema III.7

La mayor reactividad del complejo catiónico **III.41** respecto a su análogo neutro **III.1** se aprovechó para llevar a cabo reacciones con alquinos con sustituyentes voluminosos, como el ferrocenil- o el pirenilpropiolato de etilo, que no reaccionan con el complejo neutro **III.1** a temperatura ambiente. Como se indica en el Esquema III.8, la inserción de alquinos en el enlace Ir–C del complejo catiónico **III.41** tiene lugar en ambos casos, generando los complejos **III.44** y **III.45** con buenos rendimientos y total regioselectividad. La incorporación de los esqueletos de ferroceno y pireno en la estructura del complejo, puede monitorizarse mediante técnicas electroquímicas y UV/Vis respectivamente, lo que convierte esta metodología en un procedimiento alternativo a los descritos para el marcaje y detección de fragmentos de ADN.<sup>80</sup>



Esquema III.8

La reactividad del complejo catiónico **III.41** en reacciones de tipo tándem que combinan la inserción de alquinos con activación de enlaces  $\sigma$ , también ha sido estudiada. La reacción del 2-etinil-1,3,5-trimetilbenceno con **III.41** en diclorometano a temperatura ambiente, dió lugar a la formación del metalapoliciclo **III.47** mediante una secuencia en cascada de inserción del alquino en el enlace M–C, activación de enlace  $C(sp^3)–H$  y posterior acoplamiento reductor (Esquema III.9).<sup>81</sup>

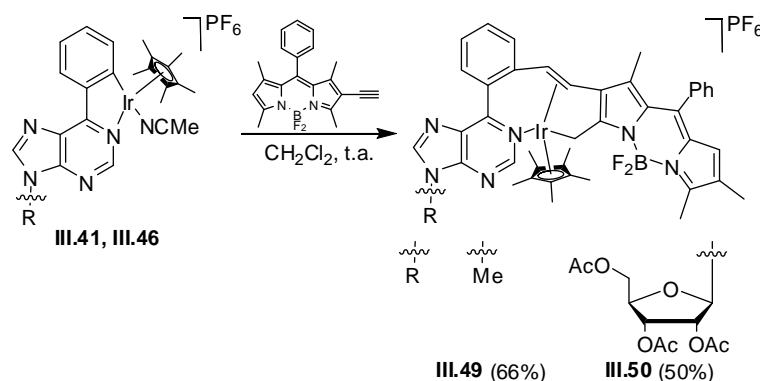


Esquema III.9. Reacción tandem del alquino y los complejos catiónicos.

La reacción se ha extendido a complejos derivados de nucleobases. A partir de los complejos **III.41** y **III.46**, por reacción con 2-etinil-1,3,5-trimetilbenceno se obtuvieron los metalapoliciclos **III.47** y **III.48**, este último como una mezcla de diasteroisómeros (1:1) (Esquema III.9). También se han utilizado alquinos con una mayor complejidad estructural como derivados de alquinil-BODIPY, que dieron lugar de manera eficiente a los metalapoliciclos **III.49** y **III.50** esperados (Esquema III.10). Estos resultados son de especial relevancia, debido a las propiedades fluorescentes de los BODIPYS que les convierte en marcadores luminiscentes habituales para biomoléculas.<sup>82</sup>

<sup>81</sup> Giner, E. A.; Gómez-Gallego, M.; Merinero, A. D.; Casarrubios, L.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8768.

<sup>82</sup> Sinkeldam, R. W.; Grevo, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579.

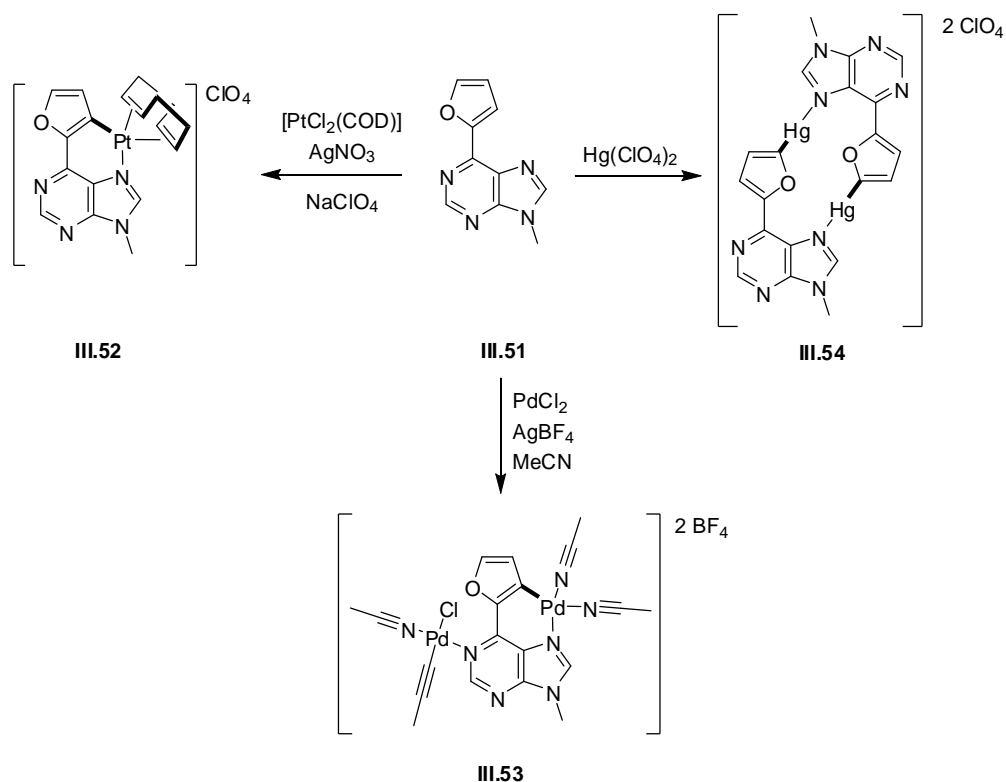


Esquema III.10.

### III.2.1.1. Derivados de $\text{Pt}^{\text{II}}$ , $\text{Pd}^{\text{II}}$ y $\text{Hg}^{\text{II}}$ .

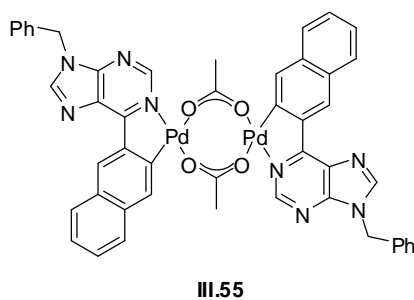
Müller y sus colaboradores han descrito un proceso de C-metalación *N*-dirigida para 9-metil-6-furilpurina (**III.51**) empleando complejos de  $\text{Pt}(\text{II})$ ,  $\text{Pd}(\text{II})$  y  $\text{Hg}(\text{II})$  (Esquema III.11). En todos los casos, el metal se coordina a la posición *N7* de la purina, en lugar de coordinarse a la posición *N1*, mucho más básica. La regioselectividad de la reacción está controlada por el catión metálico empleado. Si se utilizan fuentes de  $\text{Pt}(\text{II})$  o  $\text{Pd}(\text{II})$  la reacción con **III.51**, lleva a la ciclometalación de la posición *N7* de la purina y la funcionalización de la posición *C3* del anillo de furano, lo que da lugar a la formación de los metalaciclos de 6 eslabones, **III.52** y **III.53**. En el caso de los complejos de Pd, se incorpora además un fragmento metálico en el anillo de purina a través de la posición *N1*, conduciendo a la formación del complejo dinuclear **III.53**. Sin embargo, cuando se utilizan sales de  $\text{Hg}(\text{II})$ , se produce la formación del complejo dimérico **III.54**. En este caso el átomo de mercurio se coordina a la posición *N7* de una subunidad de purina y al mismo tiempo a la posición *C4* del anillo de furano de la otra subunidad, formando así el dímero. Los complejos **III.52**, **III.53** y **III.54** fueron totalmente caracterizados mediante técnicas espectroscópicas y análisis de difracción de rayos X.<sup>83</sup>

<sup>83</sup> Sinha, I.; Hepp, A.; Schirmer, B.; Kösters, J.; Neugebauer, J.Ç; Müller, J. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 4183.



Esquema III.1

Lakshman y colaboradores han descrito la formación de un paladaciclo dimérico de cinco eslabones **III.55** a partir de la 9-bencil-6-naftilpurina y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (Esquema III.12). Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 40% después de cristalización y ha sido propuesto como especie intermedia en los procesos de acetoxilación de arilpurinas promovidos por Pd.<sup>84</sup>



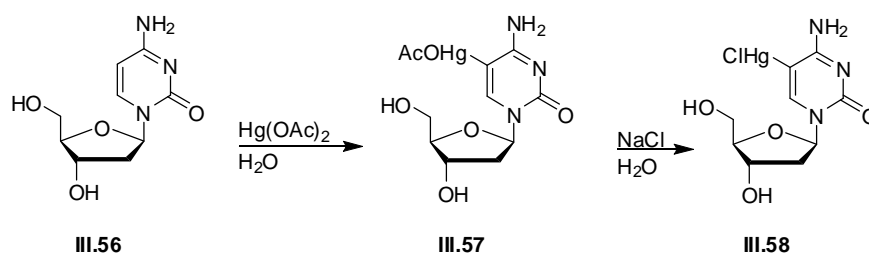
Esquema III.12

### III.2.2. Ruptura de enlace C–H

Se han descrito complejos de mercurio (**III.57** y **III.58**) derivados de 2'-deoxicitidina (**III.56**) en los que la nucleobase se coordina al metal a través de la posición C5 (Esquema

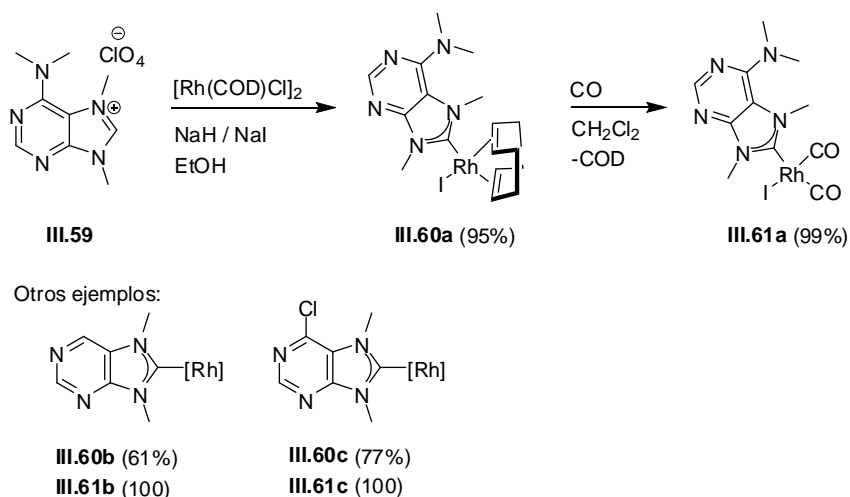
<sup>84</sup> Chamala, R. R.; Parrish, D.; Pradhan, P.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7423.

III.13).<sup>85,86</sup> Las propiedades de emparejamiento (*pairing*) del complejo **III.58** se han estudiado mediante técnicas de RNM.



Esquema III.13

Por su parte, Herrmann y colaboradores han descrito la síntesis de una serie de complejos de tipo NCH–Rh(I) en los cuales el ligando NHC (NHC = carbeno *N*-heterocíclico) está formando parte de la estructura de un anillo de adenina o purina. Así, por desprotonación de la posición C8 de las correspondientes sales de azolio, en presencia del dímero  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OEt}]_2$  (preparado *in situ*), pueden aislarse los complejos **III.60a-c** con buenos rendimientos (Esquema III.14). Cabe destacar que el complejo **III.60a** es el primer ejemplo donde un esqueleto de purina se incorpora en una estructura de “tipo NHC”. Los complejos yodados **III.60a-c** se transformaron en sus análogos bis-carbonilados **III.61a-c** con el objetivo de estudiar las propiedades electrónicas derivadas de los ligandos.<sup>87</sup>



Esquema III.14

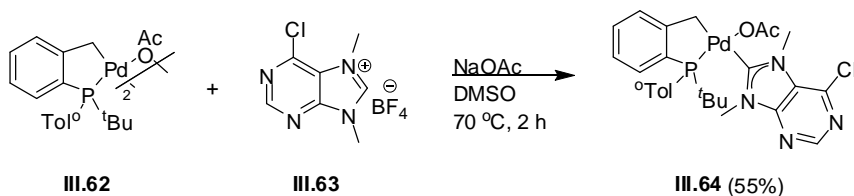
<sup>85</sup> a) Ukale, D.; Shinde, V. S.; Lönnberg, T.; *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7917. b) Zamora, F.; Sabat, M.; Janik, M. Siethoff, C.; Lippert, B. *Chem. Commun.* **1996**, 485. d) Zamora, F.; Zangrano, E.; Furlan, M.; Randaccio, L.; Lippert, B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 552, 127. e) Zamora, F.; Sabat, M.; Lippert, B. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 282, 237.

<sup>86</sup> Perlman, M. E.; Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Fox, J. J. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 741.

<sup>87</sup> Herrmann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdtweck, E. *Organometallics* **2006**, 25, 2437.

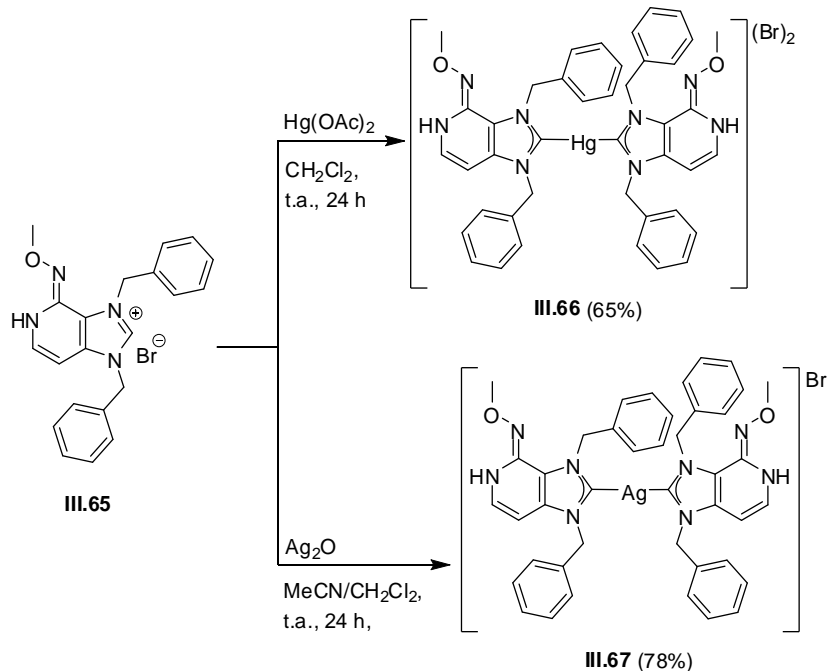


El mismo grupo de investigación, ha publicado la síntesis de complejos de Pd con ligandos de tipo NHC derivados de purinas en su estructura.<sup>88</sup> En este caso, se utilizan dímeros de fosfapaladato y NaOAc, para promover la desprotonación de la sal de azolio, dando lugar así a las especies **III.64** (Esquema III.15).



Esquema III.15

Otras sales derivadas de purina, obtenidas por alquilación de los átomos de nitrógeno en posiciones *N7* y *N9*, se han utilizado también como precursores para la síntesis de NHCs. Verma, Ghosh y colaboradores han publicado la síntesis de bis(carbenos) metálicos derivados de purina (**III.66** y **III.67**), por desprotonación en la posición *C8* de las correspondientes sales de azolio con  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  o  $\text{Ag}_2\text{O}$ , seguida de coordinación de los carbenos así generados, a los centros metálicos (Esquema III.16). Ambos compuestos **III.66** y **III.67** han demostrado actividad citotóxica, inhibiendo la polimerización de la tubulina.<sup>89</sup>

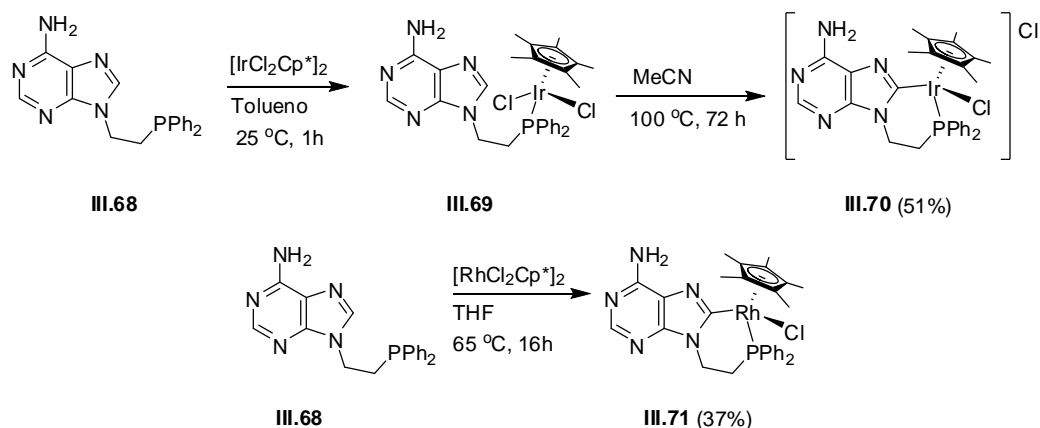


Esquema III.16

<sup>88</sup> Frey, G. D.; Schütz, J.; Herrmann, W. A; *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2403.

<sup>89</sup> Khanna, S.; Jana, B.; Saha, A. Kurkute, P.; Ghosh, S.; Verma, S. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 9838.

Se ha descrito también la síntesis de complejos de Ir(III) y Rh(III) **III.70** y **III.71**, obtenidos a partir de derivados de adenosina (**III.68**) por coordinación en la posición C8 (Esquema III.17).<sup>90</sup> En estos casos la formación del complejo metálico se facilita por la presencia de la alquil fosfina incorporada en el sustrato de partida, que está unida a una cadena alquímica con total libertad conformacional. La coordinación inicial del metal con la fosfina genera la especie intermedia **III.69**, a partir de la cual se obtiene el metalaciclo por calefacción.



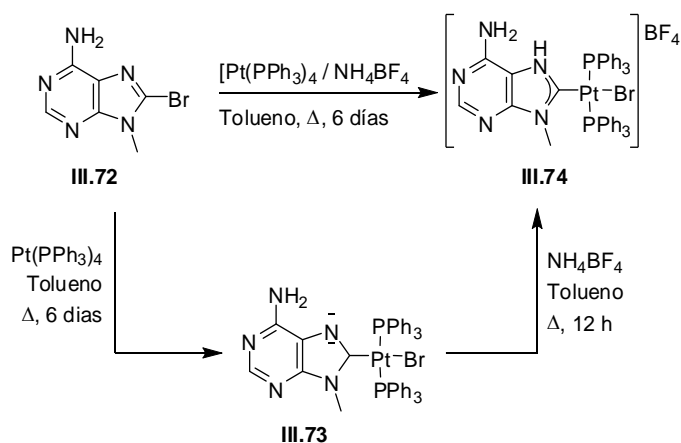
Esquema III.17

### III.2.3. Adición oxidante C–X

Hahn y colaboradores han descrito la coordinación selectiva de derivados de purina en la posición C8 mediante reacciones de adición oxidante.<sup>91</sup> En este caso los autores han preparado una serie de derivados halogenados de purina en C8 (**III.72**) que hicieron reaccionar con  $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4]$  en tolueno a reflujo. De este modo se han preparado los complejos **III.73** y **III.74** en los que la coordinación entre la purina y el platino es muy poco habitual.<sup>76</sup> El ilideno **III.73** puede a su vez transformarse en su correspondiente análogo de tipo NHC **III.74** por tratamiento con  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  en tolueno a reflujo (Esquema III.18).

<sup>90</sup> Brakemeyer, D.; Schulte to Brinke, C.; Roelfes, F.; Hahn, F. E. *Dalton Trans* **2017**, 46, 4510.

<sup>91</sup> Brakemeyer, D.; Hervé, A.; Schulte to Brinke, C.; Jahnke, M. C.; Hahn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7841.



Esquema III.18

### III.2.4. Complejos de tipo caja.

En el campo de la química supramolecular, la síntesis de estructuras a través de procesos de autoensamblaje ha despertado un enorme interés en los últimos años.<sup>92</sup> Los metalaciclos pueden ser utilizados como cajas para *atrapar* moléculas o para promover reacciones catalíticas o estequiométricas.<sup>93</sup> En este sentido, las nucleobases son piezas de construcción (*building blocks*) ideales para generar estructuras supramoleculares en combinación con metales de transición, debido a que como ya se ha mencionado con anterioridad, presentan diversos puntos que pueden actuar como potenciales donadores de electrones (átomos de nitrógeno y oxígeno) y además pueden establecer interacciones de segundo orden a través de la formación de enlaces de hidrógeno o de interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*. Estas propiedades han sido ya utilizadas para preparar redes sólidas, compuestos de utilidad en el campo de los materiales avanzados. La mayoría de las estructuras descritas en la bibliografía, se basan en la coordinación directa del heteroátomo de la nucleobase con distintos cationes metálicos<sup>94,95,96,97,98</sup>

Olmstead and Fish por ejemplo, han sido capaces de demostrar cómo el complejo  $[\text{RhCp}^*(\text{H}_2\text{O})_3](\text{OTf})_2$  es capaz de reaccionar con 9-metiladenina y adenosina en agua deuterada a un pH de 7.1, dando lugar a las estructuras triméricas correspondientes **III.76a-b**.<sup>94</sup> Como se indica en el Esquema III.19, en los trímeros, las nucleobases actúan

<sup>92</sup> Zangrando, E.; Casanova, M.; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4979.

<sup>93</sup> Lippert, B.; Sanz Miguel, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4475.

<sup>94</sup> Smith, D. P.; Chen, H.; Ogo, A.; Edduque, I.; Eisenstein, M.; Olmstead, M. M.; Fish, R. H. *Organometallics* **2014**, *33*, 2389.

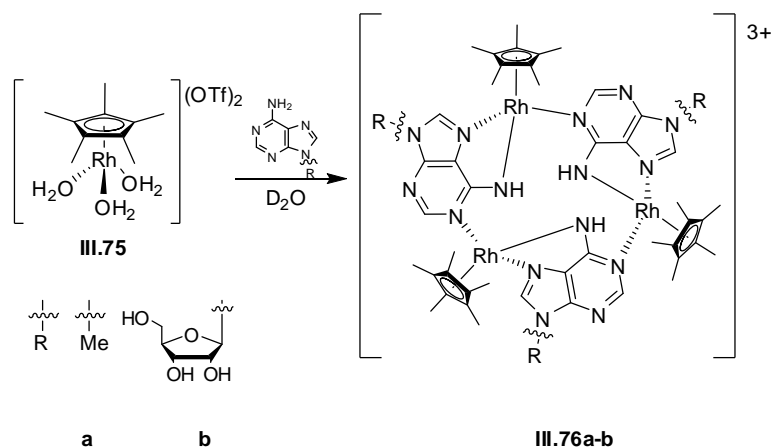
<sup>95</sup> Zhu, X.; Rusanov, E.; Kluge, R.; Schmidt, H.; Steinborn D., *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2667.

<sup>96</sup> Ibáñez, S.; Albertí, F. M.; Sanz Miguel, P. J.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10439.

<sup>97</sup> Kashima, A.; Sakate, M.; Ota, H.; Fuyuhira, A.; Sunatsuki, Y.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1889.

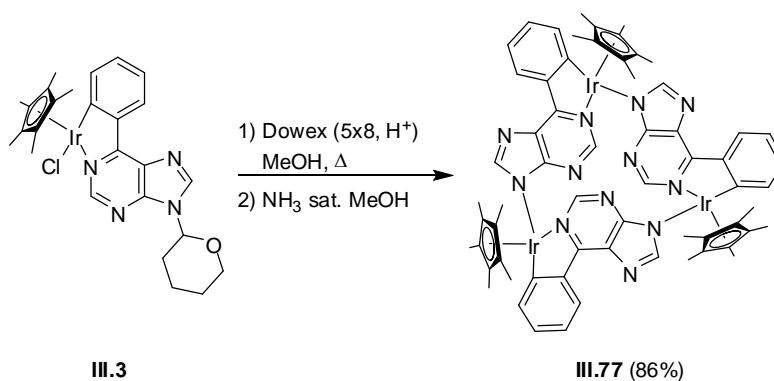
<sup>98</sup> Rauterkus, M. J.; Krebs, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1300.

como puentes entre los centros metálicos. El complejo **III.76a** se obtuvo como una mezcla racémica y pudo ser caracterizado mediante difracción de rayos X. Estudios posteriores han demostrado que la formación de los complejos triméricos de rodio es extremadamente dependiente del pH y del disolvente. El control de estos factores es fundamental para el proceso de trimerización, que está muy favorecido en medios acuosos.<sup>74</sup>



Esquema III.19

Dentro de este campo, nuestro grupo de investigación ha contribuido con el primer ejemplo de un metalaciclo en el que la nucleobase puente presenta un enlace M–C, (Esquema III.20).<sup>79</sup> El metalaciclo de iridio **III.77** contiene tres subunidades half-sandwich de Ir(III) y tres subunidades de purina y se obtiene mediante la desprotección del grupo THP del metalaciclo **III.3** con Dowex (5x8H<sup>+</sup>) en MeOH y posterior tratamiento con NH<sub>3</sub> saturado en MeOH. La reacción es completamente diastereoselectiva y representa un ejemplo de reconocimiento quiral entre los fragmentos metálicos en el proceso de formación del metalatriángulo.



Esquema III.20

### III.3. Objetivos.

El objetivo de esta parte del trabajo consiste en la preparación de nuevos tipos de estructuras metaladas basadas en nucleobases y nucleósidos derivados de pirimidina y de purina, a través de reacciones de activación de enlaces  $\sigma$ . Para ello se emplearán distintos tipos de complejos metálicos: Complejos half-sandwich de Ir(III) y Rh(III) e hidruros de Os(IV) y Os(VI).

Se estudiará la capacidad del átomo de nitrógeno de nucleobases pirimidínicas para actuar como grupo director en reacciones de ciclometalación, la idoneidad de complejos derivados de hidruros de osmio para llevar a cabo reacciones de ciclometalación en nucleobases y nucleósidos derivados tanto de pirimidina como de purina y se estudiará la formación de complejos bimetálicos de naturaleza mixta que combinen dos tipos de fragmentos metálicos con reactividad muy diferente (complejo half-sandwich y complejo metal-hidruro), en su estructura.

**CAPÍTULO IV**  
**SÍNTESIS DE METALANUCLEÓSIDOS CON ENLACES M–C (M = Os, Ir, Rh)**



#### IV. SÍNTESIS DE METALANUCLEÓSIDOS CON ENLACES M–C (M = Os, Ir, Rh).

##### IV.1. Introducción.

Como se ha comentado en el Capítulo III, aunque la química de coordinación de nucleobases con metales de transición ha sido muy estudiada en los últimos años, la síntesis de compuestos bio-organometálicos derivados de nucleósidos y nucleótidos ha recibido mucha menor atención, especialmente los complejos que contienen el metal incorporado en la estructura de la nucleobase a través de enlaces M–C.<sup>99</sup> En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha sido muy activo en este campo, describiendo diversas metodologías eficientes para la síntesis de complejos half-sandwich de Ir(III) y Rh(III) sobre sustratos derivados de purinas: metalanucleósidos, metalanucleótidos y metaladinucleótidos.<sup>79</sup> La funcionalización posterior de estos complejos mediante reacciones de inserción de alquinos nos ha permitido desarrollar metodologías para la incorporación de marcadores redox y fluorescentes en el esqueleto de la nucleobase,<sup>80</sup> así como el diseño de nuevos procesos tándem.<sup>81</sup>

---

<sup>99</sup> Collado, A.; Gomez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1617.



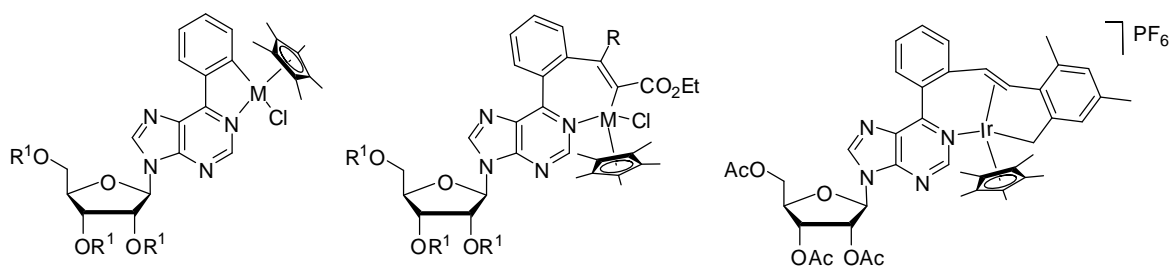


Figura IV.1

A pesar de la reconocida capacidad de los polihidruros metálicos del grupo del platino para activar enlaces  $\sigma$ , el potencial de esta herramienta sintética está lejos de aprovecharse realmente. Los polihidruros de Osmio<sup>100</sup> han demostrado ser excelentes reactivos a la hora de estudiar nuevas formas de interacción y modificación estructural de biomoléculas. Los complejos hexahidruro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**IV.1**) y dihidruro  $\text{OsH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**IV.2**) han demostrado su capacidad para activar selectivamente enlaces N–H, O–H y N–C en derivados de pirimidina, dando lugar a un nuevo tipo de polihidruros mono y dinucleares de Os(IV) derivados de nucleósidos.<sup>101</sup> La reacción no sólo conduce a la metalación de posiciones implicadas en el emparejamiento de las nucleobases (*pairing*), sino que constituye una nueva alternativa para la incorporación de hidruros metálicos a esqueletos de nucleobases. Este aspecto podría ser interesante, ya que las nucleobases portadoras de hidruros metálicos en su estructura podrían verse involucradas en la formación de enlaces de hidrógeno no convencionales con otras biomoléculas. Además, los hidruros metálicos son susceptibles de generar  $\text{H}_2$ ,<sup>100</sup> lo que podría utilizarse como una nueva estrategia para la degradación del ADN.

La combinación de biomoléculas con hidruros metálicos reactivos podría ser también una fuente de reacciones nuevas e inesperadas. En esta línea, nuestro grupo de investigación ha combinado la reactividad de hidruros de osmio y rutenio con  $\beta$ -lactamas para preparar una nueva clase de metalatrinems ( $\text{M} = \text{Os}, \text{Ru}$ ) mediante la

<sup>100</sup> Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oliván M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8770.

<sup>101</sup> a) Esteruelas, M. A.; Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E., *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5975. b) Esteruelas, M. A.; Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E., *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9522.

activación del enlace N–H de las 2-azetidinonas.<sup>102</sup> El hexahidruro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**IV.1**) ha sido capaz incluso de promover nuevas fragmentaciones del anillo de  $\beta$ -lactama.<sup>103</sup>

En este capítulo se estudia la reactividad de polihidruros de osmio en reacciones de activación de enlaces C–H y O–H con aril-nucleósidos derivados de purina y pirimidina (Figura IV.1) con el fin de determinar la selectividad de estos procesos y aplicarlos en la síntesis de complejos bimetálicos Os–Ir/Os–Rh.

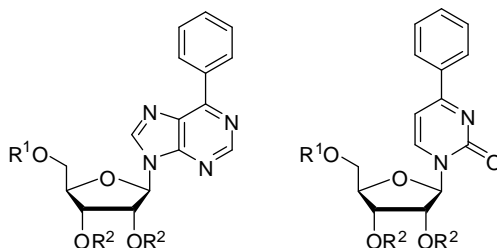


Figura IV.1

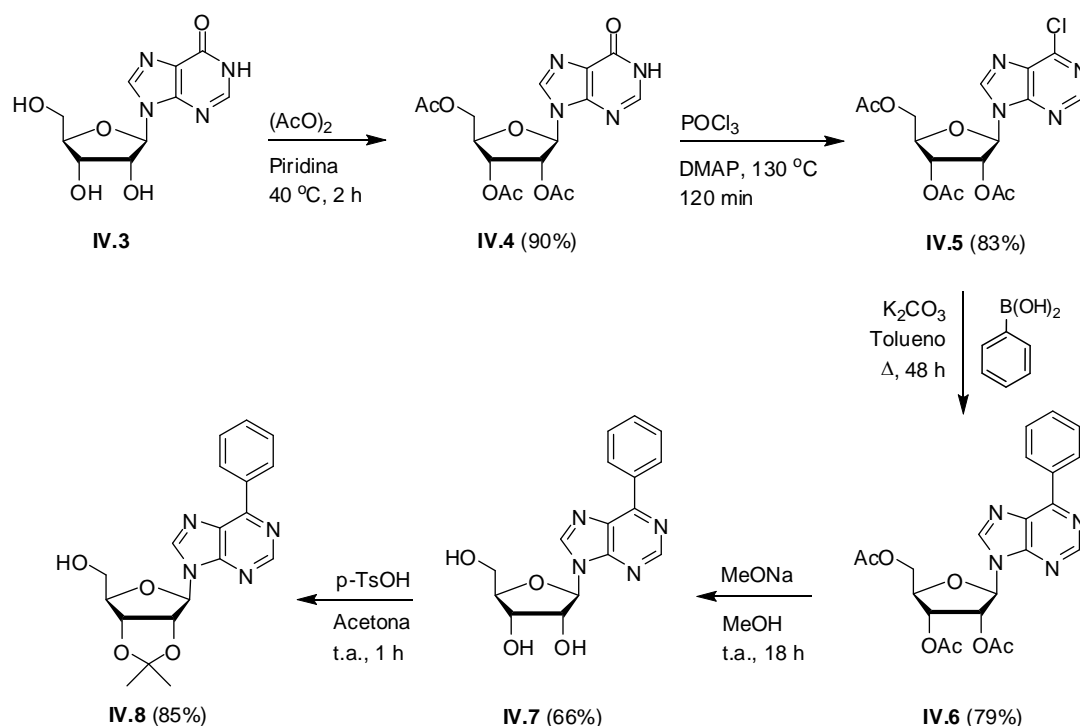
## IV.2. Síntesis de los nucleósidos de partida

Los nucleósidos derivados de purina se sintetizaron utilizando la metodología descrita en la bibliografía (Esquema IV.1).<sup>104</sup> Así, la inosina (**IV.3**) se hizo reaccionar con anhídrido acético en piridina para dar lugar al derivado tris-*O*-acetilado **IV.4**, que tras reflujo con  $\text{POCl}_3$  en presencia de DMAP, dió lugar al derivado clorado **IV.5**. El acoplamiento de tipo Suzuki de **IV.5** con ácido fenilborónico, en tolueno a reflujo, utilizando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador, condujo al derivado de 6-fenilpurina tris-*O*-acetilado **IV.6**. La desacetilación de **IV.6** con NaOMe en MeOH generó el compuesto **IV.7** que, tras reacción con ácido *p*-toluensulfónico en acetona anhidra, a temperatura ambiente, se transformó en el isopropiliden derivado **IV.8**. Todas las etapas transcurren con rendimientos superiores al 65%.

<sup>102</sup> a) Casarrubios, L.; Esteruelas, M. A.; Larramona, C.; Muntaner, J. G.; Oñate, E.; Sierra, M. A. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 10998. b) Casarrubios, L.; Esteruelas, M. A.; Larramona, C.; Muntaner, J. G.; Oliván, M.; Oñate, E.; Sierra, M. A. *Organometallics* **2014**, *33*, 1820.

<sup>103</sup> Casarrubios, L.; Esteruelas, M. A.; Larramona, C.; Lledós, A.; Muntaner, J. G.; Oñate, E.; Ortuño, M. A.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16781.

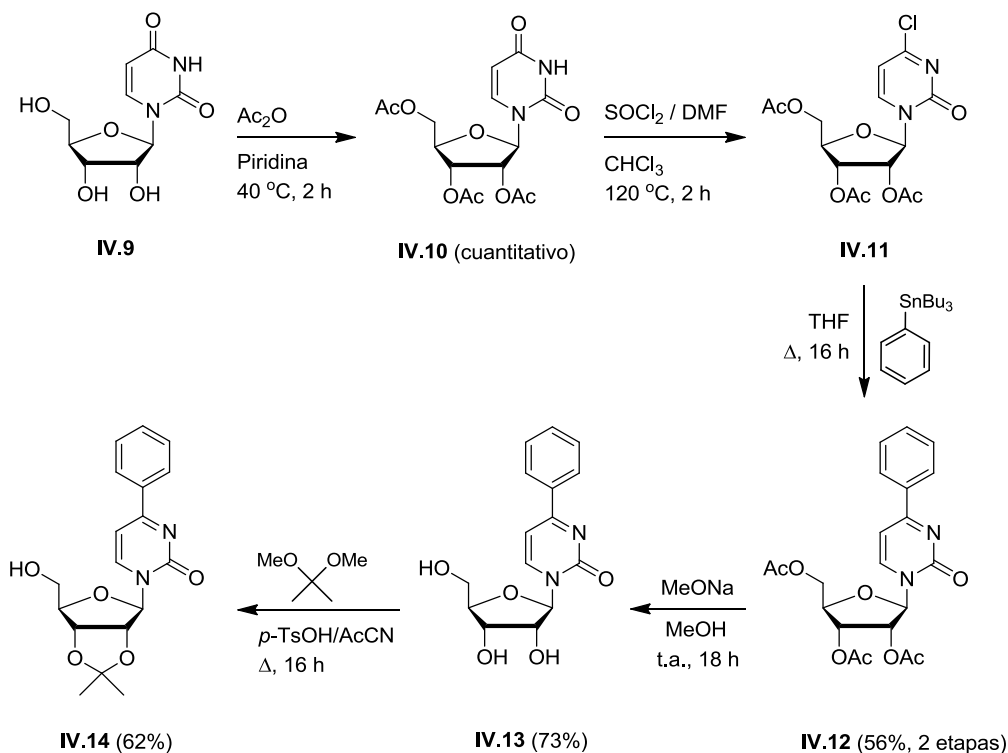
<sup>104</sup> a) Buck, I. M.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2937. b) Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 999. c) Somu, R. V.; Wilson, D. J.; Bennett, E. M.; Boshoff, H. I.; Celia, L.; Beck, B. J.; Barry III, C. E.; Aldrich, C. C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7623.



Esquema IV.1. Síntesis de nucleósidos derivados de purina.

Por su parte, los nucleósidos derivados de pirimidina se sintetizaron mediante la secuencia descrita en el Esquema IV.2. La acetilación de la uridina (**IV.9**) con anhídrido acético en piridina, dio lugar al derivado tris-*O*-acetilado **IV.10**, que se trató con  $\text{SOCl}_2$  recién destilado y DMF, en cloroformo, bajo rigurosa metodología Schlenk, para generar el cloro derivado **IV.11**. Este compuesto se hidroliza muy fácilmente al producto de partida, por lo que se le hizo reaccionar *in situ* mediante acoplamiento de Stille con tributilfenil estannano en THF, a  $100^\circ\text{C}$ , en tubo de presión, utilizando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador y obteniéndose **IV.12** con un rendimiento en producto aislado para las dos etapas del 56%. La desacetilación de **IV.12** con NaOMe en MeOH condujo al compuesto **IV.13** con un 73% de rendimiento. Finalmente, en este caso, para obtener el isopropiliden derivado **IV.14** fue necesario tratar el compuesto **IV.13** con 2,2-dimetoxipropano y ácido *p*-toluensulfónico, en acetonitrilo anhidro a reflujo, durante 16 horas, obteniéndose el compuesto deseado, con un 62% de rendimiento. Todos los compuestos del

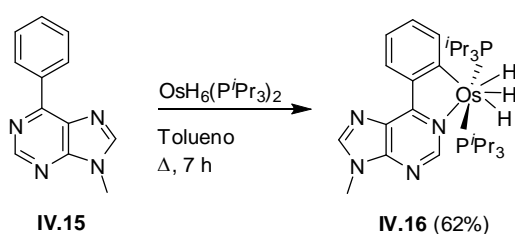
Esquema IV.2 se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas y analíticas, con excepción del compuesto IV.11 que, debido a su inestabilidad química, sólo pudo ser caracterizado mediante  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN.



Esquema IV.2. Secuencia de síntesis de los derivados de pirimidina.

### IV.3. Reactividad con polihidruros de Osmio.

Para optimizar las condiciones de reacción se llevó a cabo en primer lugar la reacción del hexahidruro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (IV.1) con 9-metil-6-fenilpurina (IV.15) como modelo. La reacción se llevó a cabo empleando un ligero exceso del hidruro (1.1 equiv), en tolueno a reflujo y dio lugar a la formación del trihidruro ciclometalado IV.16 con un 62% de rendimiento (Esquema IV.3).



Esquema IV.3

La estructura del complejo **IV.16** se determinó mediante técnicas espectroscópicas y analíticas y pudo ser confirmada de manera inequívoca mediante difracción de rayos X (Figura IV.2). Son características la señal del carbono ciclometalado (C–Os) que aparece como un triplete a 195.4 ppm ( $J_{C-P} = 7$  Hz) en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN y la de las dos fosfinas equivalentes a 21.1 ppm en el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN. Las señales correspondientes a los hidruros aparecen en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN como singletes anchos a -8.43 ppm (2 H) y -11.72 ppm (1 H) respectivamente.

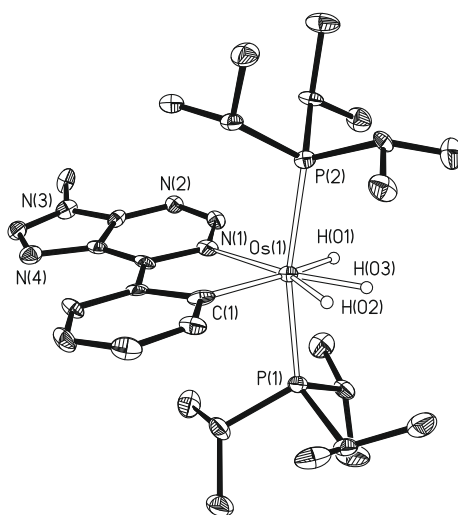
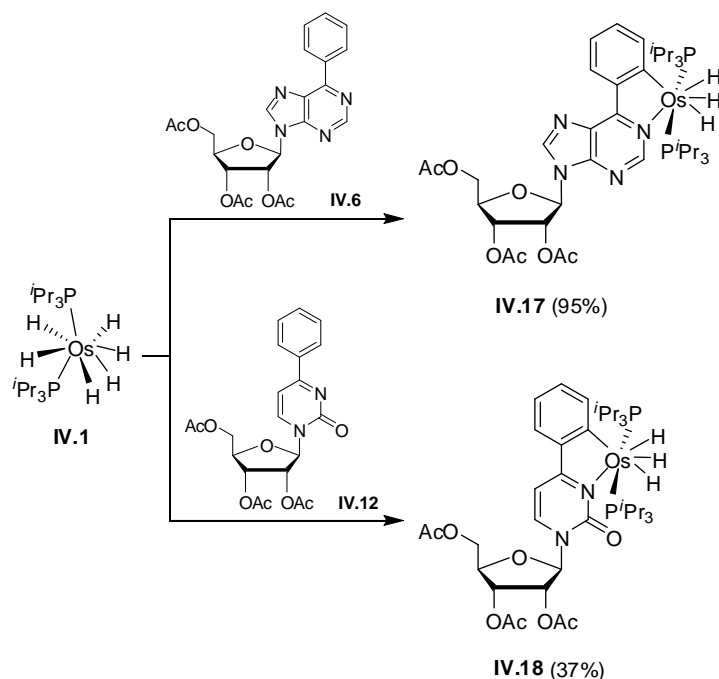


Figura IV.2 Diagrama molecular del compuesto **IV.16**

El diagrama molecular del complejo **IV.16** en la (Figura IV.2) muestra una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada para el Os(VI) con unas distancias de enlace Os–P(1) de 2.3503(18) Å y Os–P(2) de 2.3434(18) Å. El metalaciclo de cinco eslabones presenta unas distancias de enlace Os–N(1) de 2.1552(6) Å, Os–C(11) de 2.104(7) Å y un ángulo de enlace C(11)–Os–N(1) de 75.7(2)°.

Demostrada la compatibilidad del hexahidruro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  con la purina modelo, se estudió la reacción con los nucleósidos 9-(2,3,5-tri-*O*-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-6-fenilpurina **IV.6** y (2,3,5-tri-*O*-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-4-fenilpirimidina **V.12**, empleando las mismas condiciones de reacción. En ambos casos se obtuvieron los trihidruros ciclometalados de Os(IV) **IV.17** y **IV.18** con rendimientos del 95% y 37% respectivamente tras cromatografía sobre gel de sílice (Esquema IV.4).



Esquema IV.4

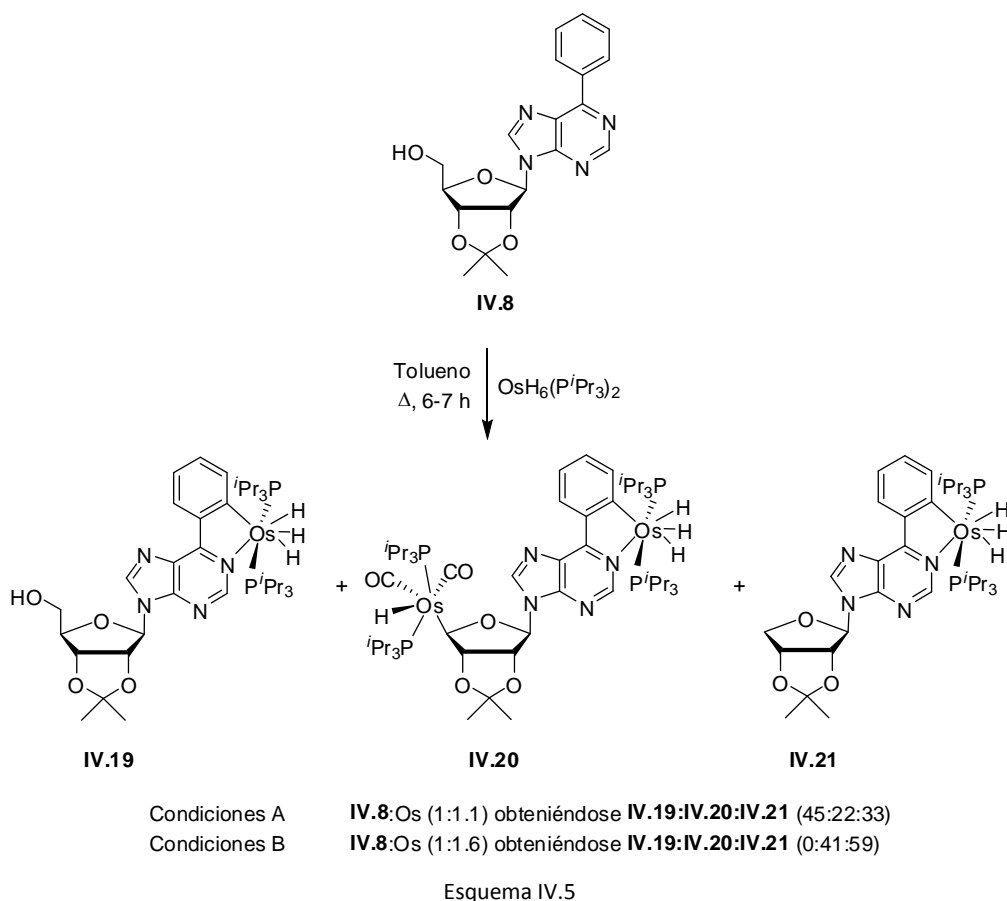
La estructura de los complejos **IV.17** y **IV.18** se determinó mediante técnicas espectroscópicas y analíticas. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan las señales correspondientes a los átomos de carbono ciclometalados (C–Os) a 196.8 ppm (t,  $J_{\text{C-P}} = 6 \text{ Hz}$ ) en el caso de **IV.17** y a 207.1 ppm (t,  $J_{\text{C-P}} = 6 \text{ Hz}$ ) para **IV.18** y en el de  $^1\text{H}$  RMN las correspondientes a los hidruros (singletes anchos) a -8.41 y -11.70 ppm (**IV.17**) y -7.03 y -11.70 ppm (**IV.18**) respectivamente. Las señales de las dos fosfinas equivalentes aparecen en el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN a 20.9 ppm (**IV.17**) y 27.7 ppm (**IV.18**) respectivamente.

Considerando los precedentes sobre la reactividad de los hidruros de osmio con grupos hidroxilo,<sup>105</sup> el siguiente reto que nos planteamos fue determinar la capacidad del hexahidruro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**IV.1**) para llevar a cabo procesos de ciclometalación selectiva de derivados de nucleósidos con los grupos hidroxilo del fragmento de ribosa libres. El estudio se abordó de forma secuencial, empleando como sustratos los isopropiliden derivados de purina **IV.8** y pirimidina **IV.14** que sólo tienen libre el grupo OH primario del azúcar.

<sup>105</sup> a) Bolaño, T.; Esteruelas, M. A.; Gay, M. P.; Oñate, E.; Isidro, M.; Yus, M. *Organometallics* **2015**, *34*, 3902. b) Eberhardt, G. C.; Tadros, M. E.; Vaska, L. *Chem. Commun.* **1972**, *5*, 290.

La reacción del hidruro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  con el nucleósido **IV.8** en las condiciones de reacción anteriormente empleadas, condujo a la formación del producto ciclometalado esperado **IV.19**, junto con una mezcla de otros dos productos **IV.20** y **IV.21**. La proporción (**IV.19:IV.20:IV.21**) se determinó por  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción como (45:22:33) (Esquema IV.5). Los productos se separaron mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice y sus estructuras se establecieron mediante métodos espectroscópicos y analíticos.

Los espectros de RMN de uno de los compuestos *inesperados*, el complejo **IV.21**, confirman que se trata de un producto ciclometalado y muestran la señal esperable (C–Os) a 197.5 ppm (t,  $J_{\text{C-P}} = 5.0$  Hz) en  $^{13}\text{C}$  RMN y los tres hidruros de la molécula a -8.42 ppm (2H) y -11.71 ppm (1H) en  $^1\text{H}$  RMN. Sin embargo, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN aparecen también dos nuevas señales a 4.03 ppm (d,  $J = 12.0$  Hz) y 3.86 ppm (dd,  $J = 12.0$  Hz, 3.0 Hz), asignables a los dos protones diastereotópicos en posición C4 del anillo de ribosa, que indican que se ha producido la *desformilación* formal del azúcar. Por otro lado, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del complejo **IV.20** indica que se trata de un compuesto ciclometalado, pero que incorpora también el fragmento  $[\text{Os}(\text{CO})_2\text{H}(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$  en su estructura. Esto se confirmó de manera inequívoca por la presencia de una nueva señal de hidruro (Os–H) a -7.10 ppm (t,  $J_{\text{H-P}} = 21.0$  Hz), junto con las de los hidruros del metalaciclo a -8.41 ppm (2H) y -11.64 ppm (1H). El espectro de  $^1\text{H}$  RMN también muestra los cambios observados en la señal del protón en posición C4 del anillo de ribosa, que aparece notablemente desapantallado debido a la presencia del metal a 4.52 ppm (dd,  $J_{\text{H-P}} = 15.0$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 9.0$  Hz). Por otra parte, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan claramente dos señales correspondientes a átomos de carbono metalados a 195.6 (t,  $J_{\text{C-P}} = 7.0$  Hz) y 63.1 ppm (t,  $J_{\text{C-P}} = 7.9$  Hz), junto con las señales correspondientes a los ligandos CO del fragmento  $[\text{Os}(\text{CO})_2\text{H}(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$  a 190.6 (t,  $J_{\text{C-P}} = 6.0$  Hz) y 184.6 (t,  $J_{\text{C-P}} = 9.0$  Hz) ppm respectivamente. Finalmente, hay que mencionar que el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN del complejo **IV.20** muestra las señales de fosfinas no equivalentes como dos sistemas AB a 22.7 ppm y 21.3 ppm respectivamente.

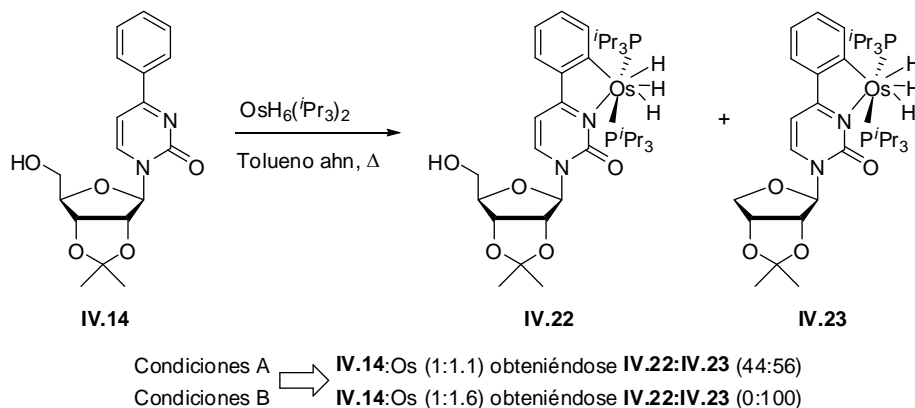


La formación de los complejos **IV.19**, **IV.20** y **IV.21** implica que se han producido dos reacciones diferentes con el complejo OsH<sub>6</sub>(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: la ciclometalación *N*-dirigida de **IV.8** y la decarbonilación deshidrogenativa del alcohol primario de la ribosa. Para obtener más información sobre el curso del proceso, se llevó a cabo la reacción en exceso de OsH<sub>6</sub>(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.6 equiv). En este caso, el compuesto ciclometalado **IV.19** no se observa en el crudo de reacción, lo que sugiere que la activación del enlace C–H es previa a la desformilación del azúcar. En estas condiciones, el crudo de reacción está formado por una mezcla de los complejos **IV.20** y **IV.21** en proporciones (41:59), de acuerdo con el análisis por <sup>1</sup>H RMN. Sin embargo, tras la purificación del crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice los porcentajes cambian, obteniéndose los complejos **IV.20** y **IV.21** con rendimientos del 20% y del 70% respectivamente. Este dato sugiere que la pérdida del fragmento [Os(CO)<sub>2</sub>H(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] en el complejo dinuclear **IV.20** se acelera en el medio ácido.

El estudio con el derivado de pirimidina **IV.14** condujo a resultados similares (Esquema IV.6). El uso de un ligero exceso (1.1 equiv) de OsH<sub>6</sub>(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> permitió obtener



una mezcla de productos ciclometalado **IV.22** y desformilado **IV.23** en similar proporción (44:56 por  $^1\text{H}$  RMN), que pudieron ser aislados y caracterizados. En exceso de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  sólo se obtuvo el producto desformilado **IV.23** con rendimiento cuantitativo.



Esquema IV.6

Las estructuras de los complejos **IV.22** y **IV.23** se determinaron mediante métodos espectroscópicos y analíticos. La formación del metalacido es evidente en ambos casos por las señales de los carbonos ciclometalados del grupo fenilo (C–Os) en  $^{13}\text{C}$  RMN, a 207.6 (t,  $J_{\text{C-P}} = 6.0 \text{ Hz}$ ) y 206.1 (t,  $J_{\text{C-P}} = 6.0 \text{ Hz}$ ) ppm y las correspondientes a los hidruros en  $^1\text{H}$  RMN, a -7.04 ppm (2H) y -11.80 ppm (1H) (**IV.22**) y a -7.14 ppm (2H) y -11.83 ppm (**IV.23**) respectivamente. La desformilación en **IV.23** se pone de manifiesto en  $^1\text{H}$  RMN por la aparición de dos multipletes a 4.65 ppm y 4.29 ppm, asignables a los dos protones del carbono C4 del anillo de ribosa, que en  $^{13}\text{C}$  RMN aparece a 79.4 ppm. Ambos complejos presentan señales de fosfinas inequivalentes a 23.9 (AB,  $\Delta\nu = 99 \text{ Hz}$   $J_{\text{AB}} = 222 \text{ Hz}$ ) y 23.9 (AB  $\Delta\nu = 63 \text{ Hz}$   $J_{\text{AB}} = 226 \text{ Hz}$ ).

Para racionalizar la formación de los complejos desformilados **IV.21** y **IV.23** es necesario considerar dos procesos consecutivos, la formación inicial de los complejos ciclometalados **IV.19** y **IV.22**, mediante un proceso de activación C–H *N*-dirigida utilizando una cantidad equimolecular del complejo  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (**IV.1**), y una segunda etapa donde el exceso de dicho complejo **IV.1**, comenzaría el proceso de deformilación decarbonilativa. Basándonos en los resultados experimentales obtenidos, en las diferentes pruebas realizadas y los antecedentes recogidos en la bibliografía,<sup>106</sup> es

<sup>106</sup> a) Olsen, E. P. K.; Madsen, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16023. b) Olsen, E. P. K.; Singh, T.; Harris, P.; Andersson, P. G.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 834. c) Monrad, R. N.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9782. d)

razonable proponer la secuencia de eventos recogida en el Esquema IV.7, que comienza con la activación del enlace O–H por el polihidruro de osmio **IV.1**, dando lugar a la especie **A**, la cual por pérdida de una molécula de hidrógeno y posterior  $\beta$ -eliminación del grupo alcóxido en el intermedio insaturado **B**, proporciona el aldehído **C**. La activación del enlace C–H del aldehído genera una nueva molécula de H<sub>2</sub> y el acil-intermedio **D**, que por desinserción de CO genera el enlace (CO)Os–C4 del intermedio **E**. La eliminación reductora de **IV.21** y **IV.23** a partir de **E**, conduce a la formación del complejo de osmio insaturado OsH<sub>2</sub>(CO)(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**F**)<sup>107</sup>, que tras adición oxidante al grupo O–H de una nueva molécula de ribosa en **IV.19** y **IV.22** genera el intermedio **G**. La evolución de **G**, mediante una secuencia de etapas análoga a las anteriores hace posible la generación del compuesto **IV.20**. En general el proceso concuerda con los ejemplos previamente descritos con etanol y 2-metoxietanol, que se comportan de manera similar, para dar respectivamente lugar a las especies de osmio OsH(CH<sub>3</sub>)(CO)<sub>2</sub>(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y OsH(CH<sub>2</sub>OMe)(CO)<sub>2</sub>(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.<sup>108</sup>

Los procesos de deshidrogenación decarbonilativa en alcoholes son transformaciones interesantes desde el punto de vista sintético y se han descrito con diversos complejos de metales de transición (Ir, Rh, Pt, Os, entre otros).<sup>100</sup> En estas reacciones se han utilizado diversos tipos de alcoholes (alifáticos primarios, bencílicos), pero raramente se han descrito en azúcares<sup>109</sup> y por lo que nosotros sabemos, nunca en nucleósidos.

Pedersen, M. J.; Madsen, R.; Clausen, M. H. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 952. e) Esteruelas, M. A.; Honczek, N.; Olivan, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Organometallics*, **2011**, 30, 2468.

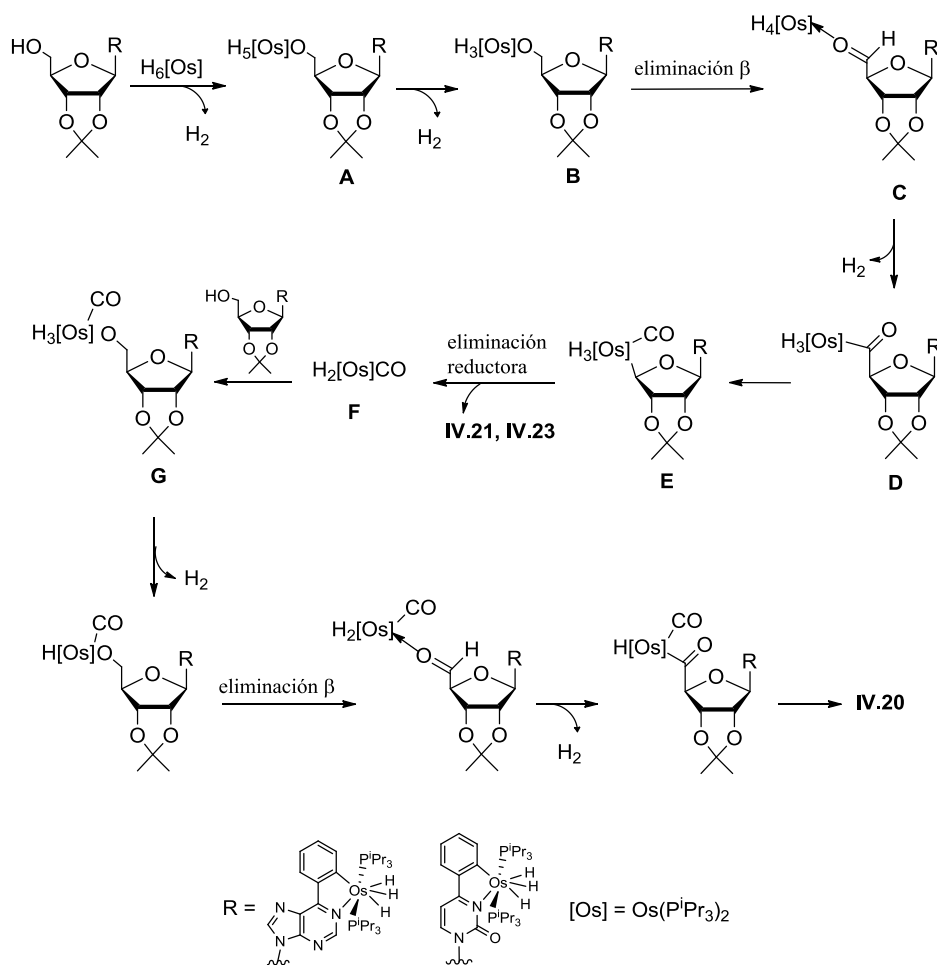
<sup>107</sup> (a) Albeniz, M. J.; Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oro, L. A.; Zeier, B. *Organometallics* **1994**, 13, 3746.

(b) Albeniz, M. J.; Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 545-546, 495. (c)

Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mora, M.; Oñate, E. *ACS Catal.* **2015**, 5, 187.

<sup>108</sup> Esteruelas, M. A.; Lahoz, F.; López, J. A.; Oro, L. A.; Schluncken, C.; Valero, C.; Werner, H. *Organometallics* **1992**, 11, 2034-2043.

<sup>109</sup> Monrad, N. R.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9782. b) Cumpstey, I.; Agrawal, A.; Eszter Borbasa, K.; Martín-Matute, B. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7827. c) Pedersen, M. J.; Madsen, R.; Clausen, M. H. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 952-955.



Esquema IV.7. Propuesta de mecanismo de formación de los complejos **IV.20**, **IV.21** y **IV.23**.

#### IV.4. Síntesis de Complejos Mixtos

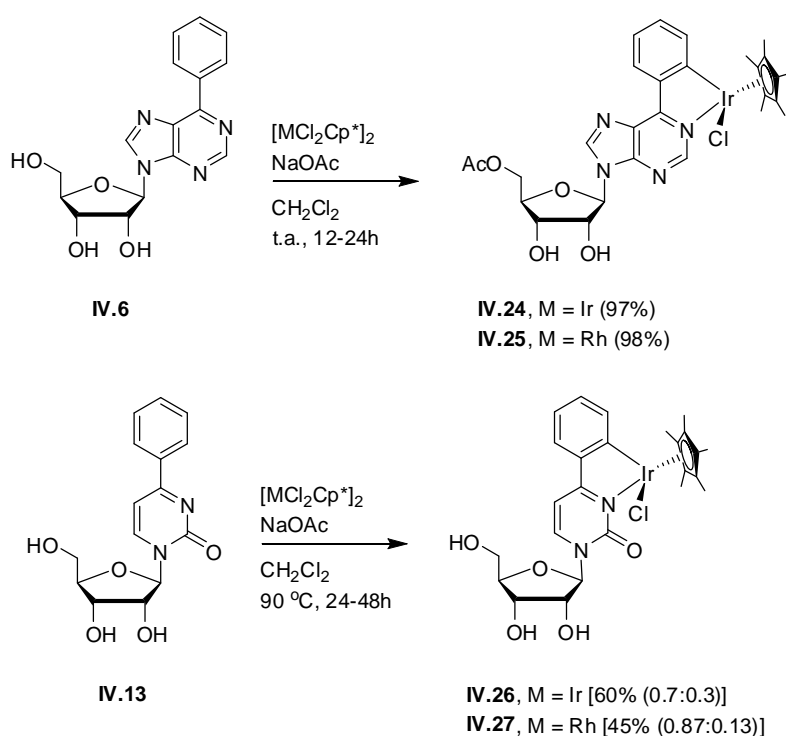
La posibilidad de incorporar dos complejos metálicos diferentes en el esqueleto de una nucleobase es una idea muy atractiva. Cada complejo de un metal de transición tiene su propia reactividad, lo que podría ser utilizado para llevar a cabo diferentes transformaciones, incluso transformaciones ortogonales, en metalanucleósidos y por extensión en oligonucleótidos. Los resultados previos de nuestro grupo de investigación nos han permitido desarrollar metodología eficiente para incorporar complejos half-sandwich de Ir(III) y Rh(III) en derivados de purina. Por otra parte, el trabajo desarrollado en este capítulo muestra que es posible incorporar un complejo metal-hidruro en estructuras derivadas tanto de bases púricas como pirimidínicas.

En base a estos resultados nos planteamos combinar complejos half-sandwich de Ir(III) y Rh(III) con hidruros de osmio en la estructura de un nucleósido. Para ello

seleccionamos el complejo  $[\text{OsH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$  (**IV.2**), que ha demostrado su capacidad para la formación de metalaciclos por activación de enlaces O–H en azúcares.<sup>100</sup>

#### IV.4.1. Síntesis de metalanucleósidos de Ir(III) y Rh(III).

Los derivados ciclometalados derivados de purina **IV.24** y **IV.25** se prepararon siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de investigación,<sup>78</sup> por reacción de 9-β-D-ribofuranosil-6-fenilpurina con  $[\text{MCl}_2\text{Cp}^*]_2$  (M = Ir, Rh) en presencia de NaOAc en DCM a temperatura ambiente (Esquema IV.8). Los metalanucleósidos **IV.24** y **IV.25** se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros en proporción (1:1).

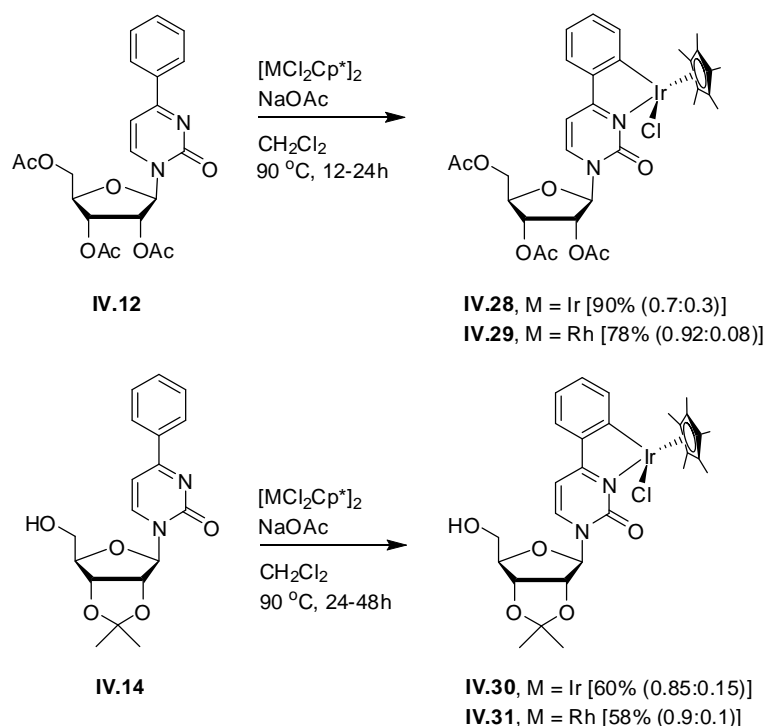


Esquema IV.8

La síntesis de los análogos derivados de pirimidina **IV.26** y **IV.27** requirió condiciones de reacción más enérgicas y fue necesario llevar a cabo las reacciones en tubos de presión sellados, calentando en DCM a 90 °C durante 24-48 horas, para conseguir buenas conversiones. Los complejos de Rh(III) necesitaron por lo general mayores tiempos de reacción y proporcionaron menores rendimientos que sus análogos de Ir(III) (Esquema IV.9). La estructura de los nuevos metalanucleósidos de Ir(III) y Rh(III) derivados de pirimidina se determinó mediante técnicas espectroscópicas y analíticas. Los derivados de pirimidina **IV.26** y **IV.27** se obtienen como mezclas de diastereoisómeros, aunque el proceso es diastereoselectivo, obteniéndose proporciones

de isómeros que van de (70:30) en el caso del derivado de Ir(III) **IV.26** a (87:13) para el complejo de Rh(III) **IV.27** (Esquema IV.8).

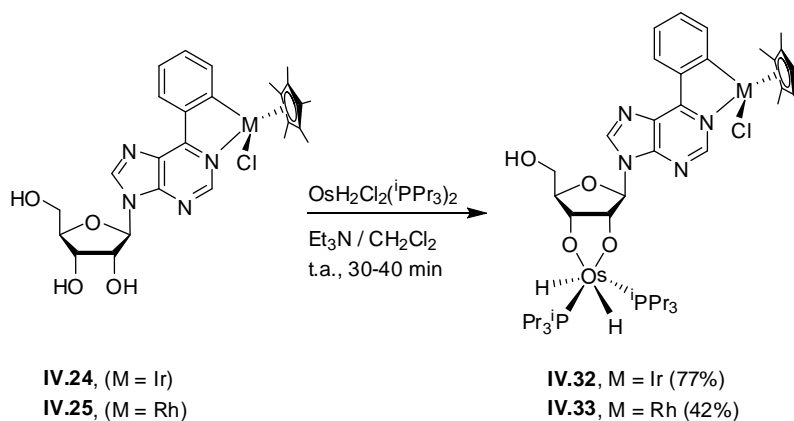
También se han obtenido excelentes diastereoselectividades en las reacciones de ciclometalación de otros nucleósidos derivados de pirimidina **IV.12** y **IV.14**, dando lugar a los productos **IV.28-31** en los que incluso llegan a alcanzarse ratios de (92:8) (Esquema IV.9). Es interesante comentar que en los estudios previos llevados a cabo con derivados de purina nunca se ha observado control regioquímico en el proceso.<sup>79,99</sup>



Esquema IV.9

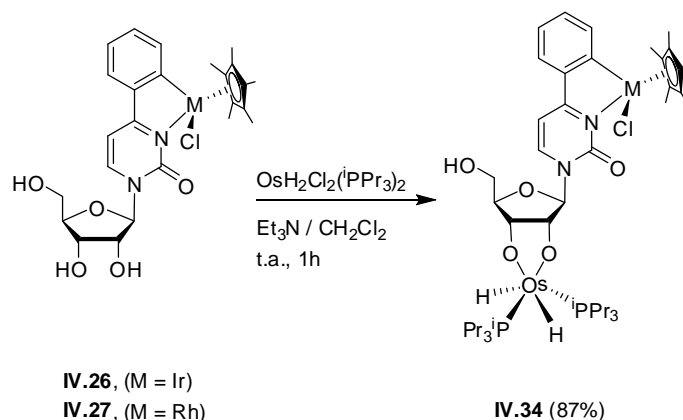
#### IV.4.2. Síntesis de metalanucleósidos mixtos.

Los complejos heterobimetálicos **IV.32** y **IV.33** derivados de purina se prepararon mediante reacción entre los correspondientes precursores ciclometalados **IV.24** y **IV.25** con cantidades estequiométricas del complejo  $[OsH_2Cl_2(P^iPr_3)_2]$  (**IV.2**), en presencia de  $Et_3N$ , en DCM a temperatura ambiente (Esquema IV.10). Los complejos **IV.32** y **IV.33** se obtienen como mezclas de diastereoisómeros en proporción (1:1) y se aislaron por precipitación en pentano, obteniéndose **IV.32** como un sólido rojo con un 77% de rendimiento y **IV.33** como un sólido rojo con un 42% de rendimiento. Sus estructuras se determinaron mediante técnicas espectroscópicas y analíticas.



Esquema IV.10

Los complejos heterobimetálicos derivados de pirimidina se intentaron sintetizar mediante la misma metodología, aunque han resultado ser bastante inestables y sólo ha sido posible aislar el derivado de Ir(III) **IV.34** que se obtuvo con un 87% de rendimiento. Su análogo de rodio **IV.35** se detecta en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción, aunque descompone con el tiempo (Esquema IV.11).



Esquema IV.11

### IV.3. Conclusiones.

Se ha demostrado la capacidad del átomo de nitrógeno presente en nucleobases y nucleósidos derivados de pirimidina para actuar como director en procesos de *O*-metalación en presencia de complejos half-sanwich de Ir(III) y Rh(III). A diferencia de lo descrito para sus análogos derivados de purina, la formación de los productos de ciclometalación es muy diastereoselectiva, especialmente en el caso de los complejos de rodio.

Se ha llevado a cabo la síntesis de metalanucleósidos derivados de purina y pirimidina con enlaces M–C, siendo en este caso M = Os, mediante el uso del hexahiduro  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ . La presencia del OH libre en posición C5 del anillo de ribosa en estos complejos ha permitido observar una reacción promovida por el complejo  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  y que formalmente conduce a la desformilación del azúcar. La reacción tiene lugar con independencia de la naturaleza púrica o pirimidínica de la nucleobase.

Se ha iniciado el estudio de la formación de complejos metálicos mixtos en nucleósidos, llevando a cabo la síntesis de metalanucleósidos que combinan en su estructura dos metales: un complejo half-sandwich de Ir(III)/Rh(III) y un hidruro de Os(IV). Para la preparación de estos complejos se han aprovechado las distintas posibilidades de reacción (activación C–H *N*-dirigida y activación O–H), que presentan los nucleósidos que contienen fragmentos de ribosa con todas posiciones hidroxiladas libres.

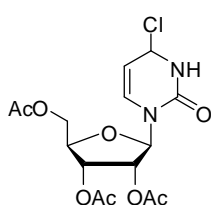
## V.4. Parte experimental

### V.4.1. Información general y reactivos

Los procedimientos experimentales generales se recogen al final de esta memoria. La inosina (**IV.3**) y la uridina (**IV.7**) se obtuvieron de Alfa-Aesar y se utilizaron sin posterior purificación. Los compuestos **IV.1** y **IV.2**,<sup>110</sup> **IV.4** a **IV.8**,<sup>102</sup>  $[\text{MCl}_2\text{Cp}^*]_2$  [M = Ir (III), Rh (III)],<sup>111</sup> **IV.26**<sup>112</sup> y **IV.10**<sup>113</sup> se prepararon de acuerdo con procedimientos previamente descritos en la bibliografía.

### V.4.2. Síntesis de nucleobases

#### Síntesis del compuesto **IV.11**.



En un matraz de Schlenck flameado y bajo argón se añade **IV.10** (1.0 g, 2.70 mmol) y se disuelve con 23 mL de  $\text{CHCl}_3$  anhidro. A continuación se añade  $\text{SOCl}_2$  (recién destilado bajo argón, sobre un 10% de quinolina y redistilado para eliminar los posibles restos de quinolina)

(1.65 mL, 22.70 mmol) y DMF anhidra (160  $\mu\text{L}$ , 2.06 mmol) a temperatura ambiente. Se acopla entonces un refrigerante flameado y la mezcla se calienta a reflujo durante 130 min. Tras evaporación del disolvente en la línea de vacío, el residuo sólido se redisuelve bajo estrictas técnicas de Schlenck en 20 mL de THF anhidro y se vuelve a evaporar (x 2). El crudo, una goma blanca, que se identifica como **IV.11**, se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin posterior purificación.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{uridina}}$ ), 6.45 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{uridina}}$ ), 6.05 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 5.39 (dd, 1H,  $J = 5.5, 3.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 5.29 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 4.46 – 4.38 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  ribosa +  $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ribosa), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ribosa), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ribosa).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2 (CO), 169.71 ( $\text{CO}_{\text{AcO}}$ ), 169.6 ( $\text{CO}_{\text{AcO}}$ ), 169.5 ( $\text{CO}_{\text{AcO}}$ ), 153.0 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 143.7 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 105.8 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 89.8 ( $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 80.1 ( $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 73.8 ( $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 69.5 ( $\text{CH}_{\text{ribosa}}$ ), 62.6 ( $\text{CH}_2$  ribosa), 20.9 ( $\text{CH}_3$  AcO), 20.5 ( $\text{CH}_3$  AcO), 20.5 ( $\text{CH}_3$  AcO).

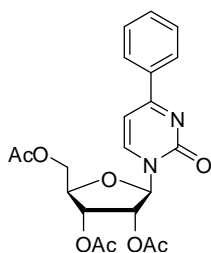
<sup>110</sup> Aracama, M.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; López, J. A.; Meyer, U.; Oro, L. A.; Werner, H. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 288.

<sup>111</sup> Kang, J. W.; Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5970.

<sup>112</sup> a) Kim, B. Y.; Ahn, J. B.; Lee, H. W.; Kang, S. K.; Lee, J. H.; Shin, J. S.; Ahn, S. K.; Hong, C. I.; Yoon, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 433. b) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856.

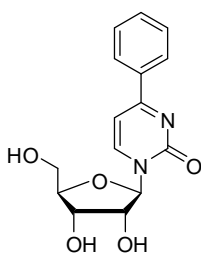
<sup>113</sup> Bavaro, T.; Rochetti, S.; Ubiali, D.; Felice, M.; Terrini, M.; Pregnotato, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1967.



**Síntesis del compuesto IV.12.**

En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (156 mg, 0.13 mmol) y se canula **IV.11** disuelto en 20 mL de THF anhidro, seguido del tributilfenil estannano (1.5 mL, 4.59 mmol) tras purgar el sistema con argón y sellar el tubo, la mezcla se calienta a 100 °C durante 16 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de  $\text{AcOEt}:\text{CH}_3\text{Cl}$  (1:1) para obtener **IV.12** (654 mg, 56% de las 2 etapas) como un aceite amarillo muy denso.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 – 8.04 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.99 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.56 – 7.41 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.85 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.19 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 5.45 (dd, 1H,  $J = 5.5, 4.2$  Hz, CH), 5.33 (dd, 1H,  $J = 5.5, 5.4$  Hz, CH), 4.43 – 4.39 (m, 3H, CH +  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2 (CO) 170.2 (CO), 169.6 (CO), 169.5 (CO), 155.5 (C), 142.5 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 101.6 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 89.3 (CH), 80.0 (CH), 73.9 (CH), 69.9 (CH), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2854, 1745, 1655, 1618, 1518, 1494, 1455, 1463, 1370, 1312, 1214, 1094, 1047, 949, 813, 746, 695, 664  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 431.1449; encontrado 431.1443.

**Síntesis del compuesto IV.13.**

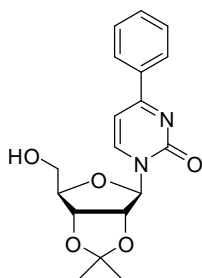
Una disolución del compuesto **IV.12** (654 mg, 1.52 mmol) en 41 mL de MeOH HPLC se trata con MeONa (1M en agua) (0,61 mL, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el residuo suspende en DCM y se sonica durante 10 minutos. El sólido se recupera por

filtración, se lava dos veces con DCM frío y se identifica como **IV.13** puro (337.8 mg, 73%, sólido blanco).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.76 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 8.12 – 8.09 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.59 – 7.47 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.12 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.92 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 4.01 – 3.97 (m, 3H, CH +  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (dd, 1H,  $J = 12.3, 2.2$  Hz, CH), 3.79 (dd,

$^1\text{H}$ ,  $J = 12.3, 2.2 \text{ Hz}$ , CH).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.2 (CO), 158.1 (C), 146.2 (CH=CH), 137.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.4 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 103.1 (CH=CH), 93.5 (CH), 86.0 (CH), 76.7 (CH), 69.9 (CH), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2924, 1640, 1525, 1494, 1457, 1433, 1377, 1311, 1272, 1105, 1059, 946, 769, 702  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ , 305.1132; encontrado 305.1125.

#### Síntesis del compuesto IV.14.



Una disolución del compuesto **IV.13** (87 mg, 0.29 mmol) en 8 mL de acetonitrilo se trata con *p*-TsOH (2.7 mg, 0.01 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0.3 ml, 2.28 mmol) y se calienta a reflujo durante 16 h. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de DCM:Acetona (4:1) para obtener **IV.14** (61 mg, 62%) como un sólido blanco.

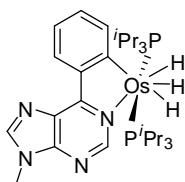
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.43 (d, 1H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , CH=C), 8.15 – 8.13 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.63 – 7.51 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.14 (d, 1H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , CH=C), 5.91 (d, 1H,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , CH), 5.17 (t, 1H,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 4.94 (dd, 1H,  $J = 6.2, 1.8 \text{ Hz}$ , CH), 4.80 – 4.77 (m, 1H, CH), 4.26 (dd, 1H,  $J = 7.8, 4.1 \text{ Hz}$ , CH), 3.73 – 3.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.46 (d, 1H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , CH=C), 8.13 (dd, 2H,  $J = 8.1, 1.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.62 – 7.47 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.12 (d, 1H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , CH=C), 5.95 (d, 1H,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 4.96 – 4.86 (m, 2H, CH), 4.45 – 4.35 (m, 1H, CH), 3.85 (dd, 1H,  $J = 12.0, 3.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (dd, 1H,  $J = 12.0, 4.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.5 (CO), 154.6 (C), 145.9 (CH=CH), 135.63 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 112.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 100.4 (CH=CH), 93.8 (CH), 88.0 (CH), 84.9 (CH), 80.4 (CH), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3254, 2919, 2856, 1646, 1608, 1530, 1114, 1072, 763  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ , 345.1445; encontrado 345.1450.

#### V.4.3. Procedimiento general para la síntesis de osmaciclos con $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ .

Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  en tolueno anhidro se trata con el correspondiente nucleósido y la mezcla se calienta a reflujo bajo argón durante 3-7 horas. Tras eliminar el

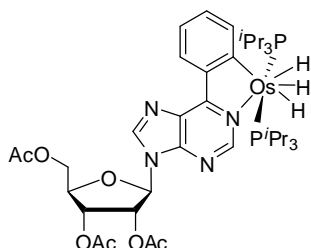
disolvente a presión reducida, el producto se purifica y aísla según lo especificado en cada caso.

#### Síntesis del compuesto IV.16.



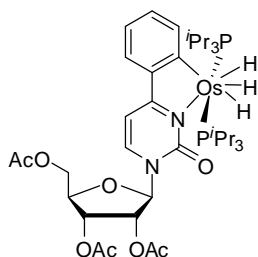
Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (300 mg, 0.58 mmol) en 20 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.15** (146 mg, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 120 °C con agitación bajo atmósfera de argón durante 7 horas, produciéndose un cambio de color de amarillo pálido a rojo oscuro. Tras enfriar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente a presión reducida, la adición de 2 mL de pentano produjo la precipitación de un sólido rojo, el cual se lavó con pentano (2 x 4 mL) y secó a vacío e identificó como **IV.16** (260 mg, 62%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 10.16 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, CH<sub>arom</sub>), 8.83 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.26 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.10 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.95 (s, 1H, CH<sub>8</sub>), 2.77 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.85 (m, 6H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (dvt,  $J_{\text{HH}} = 6$ , N = 12, 18 H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (dvt,  $J_{\text{HH}} = 6$ , N = 15, 18 H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -8.43 (sa, 2H, OsH), -11.72 (sa, 1H, OsH).  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -80 °C, región campo alto)  $\delta$  -6.60 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 47$  Hz, OsH), -11.32 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 47$  Hz, OsH), -12.15 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, OsH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75.48 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  195.4 (t,  $J = 7$  Hz, C-Os), 166.0 (s, C<sub>ipso</sub>), 161.8 (s, CH<sub>2</sub>), 150.1 (s, C<sub>ipso</sub>), 146.7 (s, CH<sub>arom</sub>), 144.4 (s, C<sub>ipso</sub>), 143.4 (s, CH<sub>8</sub>), 134.0 (s, CH<sub>arom</sub>), 130.4 (s, C<sub>ipso</sub>), 130.0, 119.4 (ambos s, CH<sub>arom</sub>), 28.6 (s, N-CH<sub>3</sub>), 91.6 (s, CH-O), 91.2 (s, N-CH-O), 83.8 (s, CH-O), 63.1 (t,  $J_{\text{CP}} = 8$  Hz, CH-Os), 27.7 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.6 (vdt, N = 24, Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.2 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.9 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (121.49 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , -80 °C)  $\delta$  21.1 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $T_{1(\text{min})}$  (ms, OsH, 300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -70 °C): 88 (-6.60 ppm), 95 (-11.32 ppm), 101 (-12,15 ppm). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2125, 1965, 1583  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{OsP}_2$  [M-4H]<sup>+</sup>: 720.3121, encontrado 720.3156.

**Síntesis del compuesto IV.17.**

Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (50 mg, 0.09 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.6** (37 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo atmósfera de argón durante 7 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hexano:Et<sub>2</sub>O (1:1) para obtener **IV.17** (80 mg, 95%) como un sólido rojo oscuro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 10.31 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 10.10 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8 Hz, CH<sub>arom</sub>), 8.81 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.90 (s, 1H, CH<sub>8</sub>), 7.25 (t, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8 Hz, CH<sub>arom</sub>), 7.07 (t, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8 Hz, CH<sub>arom</sub>), 6.18 – 6.15 (m, 2H, N–CH–O y CH–O), 5.61 (m, 1H, CH–O), 4.17 – 4.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.13 – 4.07 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.81 (m, 6H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 0.97 – 0.87 (m, 36H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -8.41 (sa, 2H, OsH), -11.70 (sa, 1H, OsH). <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -80 °C, región campo alto) δ -6.59 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 42 Hz, OsH), -11.2 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 42 Hz, OsH), -12.08 (sa, 1H, OsH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (75.48 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 196.8 (t, *J*<sub>CP</sub> = 6 Hz, C–Os), 169.6, 169.0, 168.7 (s, COCH<sub>3</sub>), 166.4 (s, C<sub>ipso</sub>), 162.0 (s, CH<sub>2</sub>), 149.4 (s, C<sub>ipso</sub>), 146.8 (s, CH<sub>arom</sub>), 143.9 (s, C<sub>ipso</sub>), 141.3 (s, CH<sub>8</sub>), 134.1 (s, CH<sub>arom</sub>), 131.1 (s, C<sub>ipso</sub>), 130.2, 119.4 (ambos s, CH<sub>arom</sub>), 86.5 (s, N–CH–O), 80.9 (s, CHCH<sub>2</sub>), 73.3 (s, CH–O), 71.5 (s, CH–O), 63.1 (s, CHCH<sub>2</sub>), 27.6 (vt, *N* = 24 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.1 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y COCH<sub>3</sub>), 19.8 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y COCH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121.49 MHz): δ 20.9 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). T<sub>1(min)</sub> (ms, OsH, 300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 203 K): 106 (-8.72 ppm), 109 (-11.97 ppm). IR (película): ν<sub>máx</sub> 1949, 1901, 1752, 1584, 1222 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS *m/z*: calculado para C<sub>40</sub>H<sub>65</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>OsP<sub>2</sub> [M–H]<sup>+</sup>: 967.3940, encontrado 967.3934. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -106.8 (c = 0.10 g/100 mL, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**Síntesis del compuesto IV.18.**

Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (67 mg, 0.13 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.12** (50 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo atmósfera de argón durante 3 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica mediante cromatografía flash sobre

gel de sílice usando como eluyente una mezcla de Hexano:AcOEt (1:1) para obtener **IV.18** (40 mg, 37%) como un sólido morado oscuro.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  8.95 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.81 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.24 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.00 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.64 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.31 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{N}-\text{CH}-\text{O}$ ), 5.75 (dd, 1H,  $J = 6.0, 4.0$  Hz,  $\text{CH}-\text{O}$ ), 5.48 (dd, 1H,  $J = 6.0, J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}-\text{O}$ ), 4.30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.22 – 4.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$  y  $\text{CHCH}_2$ ), 1.92 (m, 6H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.68 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.07 – 0.96 (m, 36H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), -7.03 (sa, 2H,  $\text{H}-\text{Os}$ ), -11.70 (sa, 1H,  $\text{H}-\text{Os}$ ).  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -80 °C, región campo alto)  $\delta$  -7.81 (sa, 1H,  $\text{OsH}$ ), -12.16 (sa, 2H,  $\text{OsH}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (125.77 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  207.1 (t,  $J_{\text{CP}} = 6$  Hz,  $\text{C}-\text{Os}$ ), 177.0 (t,  $J_{\text{CP}} = 2$  Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 169.7, 169.1, 169.0 (todos s,  $\text{COCH}_3$ ), 155.2 (s,  $\text{N}(\text{CO})\text{N}$ ), 147.4 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 143.2 (s,  $\text{C}-\text{Ph}$ ), 136.1 (s,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 130.6, 129.4, 118.4 (todos s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 99.6 (s,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 91.8 (s,  $\text{N}-\text{CH}-\text{O}$ ), 80.2 (s,  $\text{CHCH}_2$ ), 74.3 (s,  $\text{CH}-\text{O}$ ), 70.6 (s,  $\text{CH}-\text{O}$ ), 63.2 (s,  $\text{CHCH}_2$ ), 28.3 (vt,  $N = 24$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.1, 24.6, 20.3 (todos s,  $\text{COCH}_3$ ), 20.2, 20.1 (ambos s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (121.49 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  27.7 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $T_{1(\text{min})}$  (ms,  $\text{OsH}$ , 300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 243 K): 74 (-7.60 ppm), 129 (-12.06 ppm). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  1749, 1234  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_8\text{OsP}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 943.3828, encontrado 943.3836.  $[\alpha]_D^{25} = -48.1$  ( $c = 0.10$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

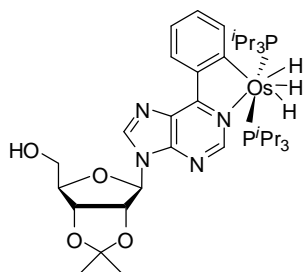
#### V.4.3.1. Reacciones de deshidrogenación decarbonilativa.

##### V.4.3.1.1. Derivado de purina IV.8.

**Condiciones A:** Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (228 mg, 0.44 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.8** (146 mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo atmósfera de argón durante 6 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se analiza por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) observándose una relación de **IV.19:IV.20:IV.21** (45:22:33). La purificación de los compuestos se realiza mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de la mezcla Hexano:AcOEt desde (3:1) a (1:1) eluyendo y aislándose primero **IV.20** (22 mg, 7%) como un sólido rojo, seguido de **IV.21** (30 mg, 8%) también como un sólido rojo oscuro y por último **IV.19** (43mg, 11%) como un sólido rojo oscuro.

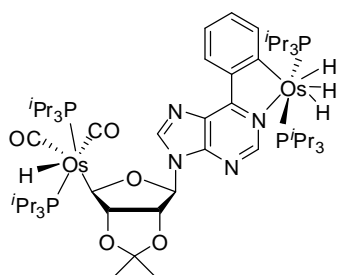
**Condiciones B:** Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (145 mg, 0.28 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.8** (64 mg, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo atmósfera de argón durante 7 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se analiza por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) observándose una relación de **IV.20:IV.21** (41:59). La purificación de los compuestos se realiza mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de mezcla de Hexano: $\text{Et}_2\text{O}$  (19:1) a (4:1) eluyendo y aislándose primero **IV.20** (49 mg, 20%) como un sólido rojo y luego **IV.21** (103 mg, 70%) también como un sólido rojo oscuro.

**Compuesto IV.19.**



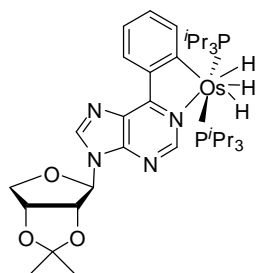
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H, CH2), 10.06 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.78 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.56 (sa, 1H, CH8), 7.21 (t, 1H,  $J = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.05 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 5.88 (m, 1H, N–CH–O), 5.22 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}} = 5.9, 4.1$  Hz, CH–O), 4.98 (m, 1H, CH–O), 4.68 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 9$  Hz, OH), 4.31 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.47 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.79 (m, 6H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.07 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.90 (dvt, 18 H,  $J_{\text{HH}} = 5$  Hz,  $N = 10$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.87 (dvt, 18 H,  $J_{\text{HH}} = 5$  Hz,  $N = 10$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), -8.40 (sa, 2H, OsH), -11.72 (sa, 1H, OsH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -80 °C, región alto campo)  $\delta$  -6.55 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 67$  Hz, OsH), -11.19 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 467$  Hz, OsH), -12.04 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, OsH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (125.77 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  197.5 (t,  $J_{\text{CP}} = 5$  Hz, C–Os), 166.7 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 161.3 (s, CH2), 148.5 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 146.8 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 143.8 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 142.7 (s, CH8), 134.3 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.8 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 130.2, 119.4 (ambos s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 114.0 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 93.4 (s, N–CH–O), 86.9 (s, CHCH<sub>2</sub>), 84.1 (s, CH–O), 81.9 (s, CH–O), 63.3 (s, CHCH<sub>2</sub>), 27.7 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.6 (vt,  $N = 24$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.5 (vt,  $N = 25$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.2 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.0 (d,  $J_{\text{CP}} = 4$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.8 (d,  $J_{\text{CP}} = 1$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (121.49 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  21.2 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $T_{1(\text{min})}$  (ms, OsH, 300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 253 K): 101 (-8.64 ppm), 108 (-11.46 ppm). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2128, 1962, 1582  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{N}_4\text{OsP}_2$   $[\text{M-H}]^+$ : 880.3873, encontrado 880.3858.  $[\alpha]_D^{25} = -69.4$  ( $c = 0.11$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**Compuesto IV.20.**



**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 10.10 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.79 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.54 (s, 1H,  $\text{CH}_8$ ), 7.22 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.08 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 5.70 – 5.63 (m, 2H, N–CH–O y CH–O), 5.21 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz, CH–O), 4.52 (q, 1H,  $J = 8.5$  Hz, CH–Os), 2.43 (m, 6H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.82 (m, 6H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 – 1.16 (m, 36H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.22 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.00 – 0.84 (m, 36H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), -7.10 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 21$  Hz, OsH), -8.41 (sa, 2H, OsH), -11.64 (sa, 1H, OsH).  **$^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -80 °C, región alto campo)  $\delta$  -6.65 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 44$  Hz, OsH), -7.57 (sa, 1H, OsH), -11.39 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 44$  Hz, OsH), -12.14 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, OsH).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN** (75.48 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  195.6 (t,  $J_{\text{CP}} = 7.0$  Hz, C–Os), 190.6 (t,  $J = 6.0$  Hz, Os–CO), 184.6 (t,  $J_{\text{CP}} = 9.0$  Hz, Os–CO), 166.1 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 161.5 (s,  $\text{CH}_2$ ), 150.0 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 146.7 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 144.4 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 143.2 (s,  $\text{CH}_8$ ), 134.1 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.2 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 130.0, 119.4 (ambos s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 115.1 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 91.6 (s, CH–O), 91.2 (s, N–CH–O), 83.8 (s, CH–O), 63.1 (t,  $J_{\text{CP}} = 8.0$  Hz, CH–Os), 27.7 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.35 (vdt,  $N = 33$ , 7.5 Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.35 (vdt,  $N = 42$ , 5.0 Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.2 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.16 (d,  $J_{\text{CP}} = 9$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.91 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.38 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  **$^1\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN** (121.49 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  23.1 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.4 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.4 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.2 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $T_{1(\text{min})}$  (ms, OsH, 300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 135 (-7.39 ppm), 67 (-12.04 ppm). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2016, 1963, 1896, 1583  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{56}\text{H}_{102}\text{O}_5\text{N}_4\text{Os}_2\text{P}_4$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$ : 1416.6007, encontrado 1416.5964.  $[\alpha]_D^{25} = -40.0$  ( $c = 0.14$  g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**Compuesto IV.33.**



**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 10.09 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.79 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.24 (s, 1H,  $\text{CH}_8$ ), 7.24 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.08 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 5.74 (s, 1H, N–CH–O), 5.31 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 6$  Hz, CH–O), 4.83 (m, 1H, CH–O), 4.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (m, 6H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.13 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 – 1.16 (m, 16H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95 (dvt, 18 H,  $J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $N = 15$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (dvt, 18 H,  $J = 9$  Hz,  $N = 12$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), -8.42 (sa,

2H, OsH), -11.71 (sa, 1H, OsH).  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -80 °C, región campo alto)  $\delta$  -6.60 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 45$  Hz, OsH), -11.29 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 45$  Hz, OsH), -12.10 (t, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7$  Hz, OsH).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (75.48 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  196.3 (t,  $J_{\text{CP}} = 7$  Hz, C–Os), 166.2 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 161.5 (s,  $\text{CH}_2$ ), 149.0 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 146.7 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 144.0 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 142.8 (s,  $\text{CH}_8$ ), 134.2 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.1 (s,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 130.2, 119.5 (ambos s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 113.0 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 91.6 (s, N–CH–O), 84.7 (s, CH–O), 81.6 (s, CH–O), 75.6 (s,  $\text{CH}_2$ ), 27.6 (m,  $J_{\text{CP}} = 17.3, 10.3, 7.8$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.6 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.8 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.1 (d,  $J_{\text{CP}} = 3$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.9 (d,  $J_{\text{CP}} = 3$  Hz,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (121.49 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  21.0 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $T_{1(\text{min})}$  (ms, OsH, 300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , -30 °C): 116 (-12.02 ppm). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2027, 1961, 1898, 1582  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{N}_4\text{OsP}_2$   $[\text{M}-2\text{H}]^+$ : 850.3752, encontrado 850.3772.  $[\alpha]_D^{25} = -81.2$  (c = 0.1 g/100 mL,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

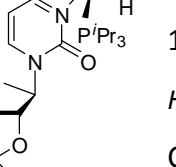
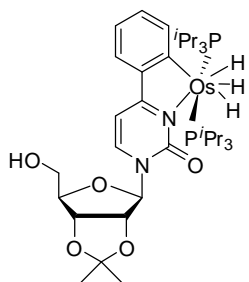
#### V.4.3.1.2. Derivado de pirimidina IV.14.

**Condiciones A:** Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (83 mg, 0.16 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.14** (50 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se analiza por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) observándose una relación de **IV.22:IV.23** (44:56). La purificación de los compuestos se realiza mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de la mezcla Hexano:AcOEt desde (3:1) a (1:1) eluyendo y aislándose primero **IV.23** (76 mg, 63%) como un sólido morado oscuro y luego **IV.22** (40 mg, 32%) también como un sólido morado oscuro.

**Condiciones B:** Una disolución de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (105.6 mg, 0.23 mmol) en 7 mL de tolueno anhidro se trata con **IV.14** (50 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se analiza por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) observándose **IV.23** en una proporción mayor del 90%.

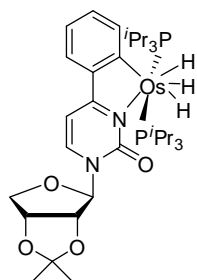


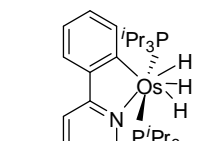
**Compuesto IV.22.**



**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 8.92 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7.72 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 6.98 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 6.66 (d, 1H, *J* = 7 Hz, CH=CH), 6.64 (d, 1H, *J* = 7 Hz, CH=CH), 5.57 (m, 1H, N-CH-O), 5.44 (dd, 1H, *J* = 6, 3 Hz, CH-O), 5.32 (dd, 1H, *J* = 6, 3 Hz, CH-O), 4.38 (q, 1H, *J* = 3 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 4.20 (sa, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96 (dd, 1H, *J* = 12, 2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.93 (m, 3H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (m, 3H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.04 – 0.92 (m, 36H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -7.04 (sa, 2H, H-Os), -11.80 (sa, 1H, H-Os). **<sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} RMN** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -80 °C, región campo alto) δ -7.77 (sa, 1H, OsH), -12.21 (sa, 2H, OsH). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (125.77 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 207.6 (t, *J* = 6 Hz, C-Os), 177.4 (s, C<sub>ipso</sub>), 155.7 (s, N(CO)N), 147.2 (s, CH<sub>arom</sub>), 143.1 (s, C-Ph), 140.2 (s, CH=CH), 130.6, 129.5, 118.4 (todos s, CH<sub>arom</sub>), 113.8 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 100.3 (s, N-CH-O), 99.4 (s, CH=CH), 88.7 (s, CHCH<sub>2</sub>), 84.3 (s, CH-O), 81.2 (s, CH-O), 63.2 (s, CHCH<sub>2</sub>), 28.4 (d, *J* = 7.6, Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.3 (d, *J* = 7.6 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.6 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.0 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.2 (d, *J* = 9 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.0 (d, *J* = 13 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (121.49 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 23.9 (Sistema AB, Δ*v* = 99 Hz *J*<sub>AB</sub> = 222 Hz). **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN** (121.49 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 183 K) δ 22.0 (Sistema AB, Δ*v* = 567 Hz *J*<sub>AB</sub> = 206 Hz). T<sub>1(min)</sub> (ms, OsH, 300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 72 (-7.48 ppm), 113 (-12.08 ppm). **IR** (película) ν<sub>máx</sub> 1894, 1662, 1611, 1262 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>36</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>OsP<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>: 857.3824, encontrado 857.3839. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -74.1 (c = 0.11 g / 100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Compuesto IV.23.**



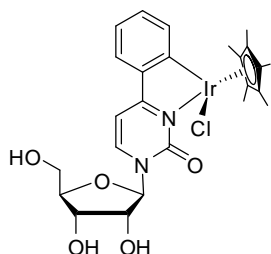
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 8.89 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 6.97 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.34 (d, 1H, *J* = 7 Hz, CH=CH), 6.31 (d, 1H, *J* = 7 Hz, CH=CH), 5.48 (s, 1H, N-CH-O), 5.46 (d, 1H, *J* = 6 Hz, CH-O), 5.21 (dd, 1H, *J* = 6, 4 Hz, CH-O), 4.65 (dd, 1H, *J* = 9, 4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.29 (d, 1H, *J* = 9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.88 (m, 6H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56, 1.27 (ambos s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 – 0.99 (m, 18H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 – 0.91 (m, 18H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -7.14 (sa, 2H, H-Os), -11.83 (sa, 1H, H-Os). **<sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} RMN** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -80 °C, región campo alto) δ -7.81 (sa, 1H, OsH), -12.19 (sa, 2H, OsH). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN** (125.77 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 206.1 (t, *J* = 6 Hz, C-Os), 177.9 (t, *J* = 2 Hz, C<sub>ipso</sub>), 155.9 (s, N(CO)N), 147.2 (s, CH<sub>arom</sub>), 143.4 (s, C-Ph), 140.1 (s, CH=CH), 130.6, 129.5, 118.4 (todos s, CH<sub>arom</sub>), 112.5 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 101.4 (s, N-CH-O),

98.9 (s, CH=CH), 85.9 (s, CH–O), 83.0 (s, CH–O), 79.4 (s, CH<sub>2</sub>), 28.3 (m, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.2 (vt, *N* = 17 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.8, 24.8 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.1 (d, *J* = 5 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.9 (d, *J* = 8 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (121.49 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 23.9 (Sistema AB, Δ*v* = 63 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 226 Hz). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (121.49 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -80 °C) δ 21.2 (Sistema AB, Δ*v* = 228 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 220 Hz). T<sub>1(min)</sub> (ms, OsH, 300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 233 K): 76 (-7.69 ppm), 131 (-12.13 ppm). IR (película): ν<sub>máx</sub> 2022, 1899, 1667, 1611, 1263 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS *m/z*: calculado para C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>OsP<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>: 827.3718, encontrado 827.3727. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -80.7 (*c* = 0.10 g/100 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### V.4.2. Procedimiento general para la síntesis de metalaciclos de Ir(III) o Rh(III).

Una mezcla del dímero [MCl<sub>2</sub>Cp\*]<sub>2</sub> (M = Ir, Rh), AcONa y el correspondiente nucleósido mezclan en un tubo de presión flameado y se disuelven en DCM anhidro. Tras sellar el tubo bajo argón se calienta entre 16-48 horas. El crudo se filtra sobre celita, se elimina el disolvente a presión reducida y el producto se purifica según lo especificado en cada caso.

#### Síntesis del compuesto IV.26.

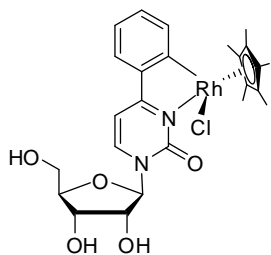


En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade el dímero [IrCl<sub>2</sub>Cp\*]<sub>2</sub> (50 mg, 0.063 mmoles), **IV.13** (32 mg, 0.100 mmoles) y AcONa (10.3 mg, 0.126 mmoles) y tras hacer un ciclo de vacío-argón se disuelven en 10 mL de DCM anhidro. Se sella el tubo y se calienta a 90 °C durante 16 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt:MeOH (9:1) para obtener **IV.26** (40.0 mg, 60%) como una mezcla de diastereoisómeros (M + m) (0.7:0.3) como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla M + m) δ 8.31 (d, 0.7H, *J* = 7.1 Hz, CH-CPh, M), 7.95 – 7.92 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>, M + m), 7.87 (d, 0.3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 7.57 (d, 0.7H, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.45 (d, 0.3H, *J* = 7.9 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 7.30-7.26 (m, 0.7H, CH<sub>arom</sub>, M), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 6.97 (t, 0.3H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 6.57 (d, 0.7H, *J* = 7.2 Hz, CH-N, M + m), 5.88 (d, 0.7H, *J* = 3.0 Hz, CH<sub>anomérico</sub>, M), 5.82 (d, 0.3H, *J* = 3.8 Hz, CH<sub>anomérico</sub>,

m), 4.64 (sa, 1H, OH, M + m), 4.24 (sa, 0.3H, OH, m), 4.20 – 4.03 (m, 1.7H, CH<sub>2</sub>(M) + CH(m)), 3.95 – 3.90 (m, 1.4H, 2CH, M), 3.81 – 3.74 (m, 1H, 2CH, M + m), 3.72 – 3.70 (m, 0.3H, CH, m), 3.64–3.60 (m, 0.3H, CH, m), 3.45 – 3.42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>, m), 2.53 (sa, 0.6H, OH, m), 1.66 (s, 15H, CH<sub>3</sub> Cp\*, m), 1.65 (s, 15H, CH<sub>3</sub>Cp\*, M). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.5, 178.7 (C–Ir), 171.9, 171.5 (CO–N), (154.3, 154.2 C–Ph), δ 144.8, 144.3 (CH–CPh), 144.0, 143.9), (C<sub>ipso</sub>), 136.6, 136.2, 133.7 (CH), 129.3, 128.7, 122.4, 122.2 (CH<sub>arom</sub>), 99.7, 98.9 (CH–N), 94.2, 92.7 (CH<sub>anomérico</sub>), 89.90 (C<sub>cp\*</sub>), 86.2 (CHCH<sub>2</sub>), 76.6, 75.2 (CH–CH), 70.6, 69.7 (CH–CH), 62.1, 60.7 (CH<sub>2</sub>), (CH<sub>3</sub>–CO), 9.67 (CH<sub>3</sub>Cp\*). IR (película): ν<sub>máx</sub> 3369, 3052, 2912, 1675, 1602, 1577, 1549, 1453, 1375, 1329, 1267, 1023 1100, 1078, 1052, 747 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS *m/z*: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Ir [M–Cl]<sup>+</sup>: 631.1779; encontrado 631.1758.

#### Síntesis del compuesto IV.27.

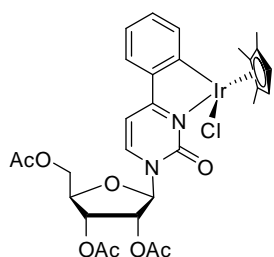


En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade el dímero [RhCl<sub>2</sub>Cp\*]<sub>2</sub> (50 mg, 0.081 mmoles), **IV.13** (41 mg, 0.135 mmoles) y AcONa (13.2 mg, 0.161 mmoles) y tras hacer un ciclo de vacío-argón se disuelven en 10 mL de DCM anhidro. Se sella el tubo y se calienta a 90 °C durante 48 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt:MeOH (9:1) para obtener **IV.27** (34.0 mg, 45%) como una mezcla de diastereoisómeros (M + m) (0.87:0.13) como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, 0.87H, *J* = 7.0 Hz, CH–CPh, M), 8.40 (d, 0.13H, *J* = 7.0 Hz, CH–CPh, m), 7.98 – 7.94 (m, 0.13H, CH<sub>arom</sub>, m), 7.49 (d, 0.87H, *J* = 8.0 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.43 (d, 0.13H, *J* = 8.0, CH<sub>arom</sub>, m), 7.35 – 7.31 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>, M + m), 7.13 – 7.10 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>, M + m), 6.57 (d, 0.13H, *J* = 8.0, CHN, M + m), 6.48 (d, 0.87H, *J* = 7.2 Hz, CH–N, M), 5.86 (d, 0.87H, *J* = 3.1 Hz, CH<sub>anomérico</sub>, M), 5.74 (d, 0.13H, *J* = 3.1 Hz, CH<sub>anomérico</sub>, m), 4.56 (sa, 1H, OH, M + m), 4.16 – 4.14 (m, 1H, CH, M + m), 4.09 – 4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, M + m), 3.98 – 3.90 (m, 1H, CH, M + m), 3.76 – 3.83 (m, 1H, CH, M + m), 3.57 (sa, 1H, OH, M + m), 2.53 (sa, 1H, OH, M + m), 1.58 (s, 15H, CH<sub>3</sub>Cp\*, M + m). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.3 (d, *J* = 32 Hz, C–Rh), 177.4 (d, *J* = 0.9 Hz, CON), 177.0 (d, *J* = 0.9 Hz, CON), 154.2, 154.0 (C–Ph), 144.6 (CH–CPh), 143.3, (C<sub>ipso</sub>), 143.2 (C<sub>ipso</sub>), 137.6, 137.2, 132.7, 129.0, 128.6, 128.0,

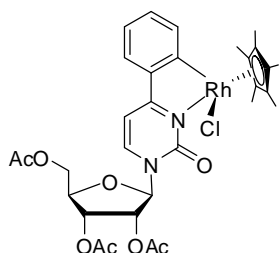
123.2, 123.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 99.5 ( $\text{CH-N}$ ), 97.2 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CCp}^*$ ), 94.4, 92.4 ( $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 86.4, 86.2 ( $\text{CHCH}_2$ ), 77.6, 75.0 ( $\text{CH-CH}$ ), 70.7, 69.4 ( $\text{CH-CH}$ ), 62.0, 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 9.79 ( $\text{CH}_3\text{Cp}^*$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3398, 2921, 2855, 2050, 1675, 1607, 1549, 1452, 1266, 1100, 1029, 749  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Rh}$   $[\text{M-Cl}]^+$ ; 541.1204, encontrado 541.122

#### Síntesis del compuesto IV.28.



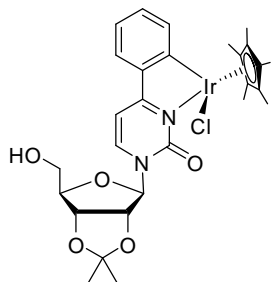
En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade el dímero  $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*]_2$  (55.5 mg, 0.069 mmoles), **IV.12** (50 mg, 0.116 mmoles) y  $\text{AcONa}$  (11.4 mg, 0.139 mmoles) y tras hacer un ciclo de vacío-argón se disuelven en 10 mL de DCM anhidro. Se sella el tubo y se calienta a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt (1:1), para obtener **IV.28** (83.0 mg, 90%) como una mezcla de diastereoisómeros (M + m) (0.7:0.3) como un sólido naranja.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (d, 1H,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , M + m), 7.80 (d, 0.7 H,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , M), 7.64 (d, 0.3H,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , m), 7.58 (d, 0.7H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , M), 7.47 (d, 0.3H,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , m), 7.31 – 7.26 (m, 0.3 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , m), 7.26 – 7.20 (m, 0.7H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , M), 6.99 (dd, 1H,  $J = 7.2, 7.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , M + m), 6.80 (d, 0.3H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , m), 6.76 (d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 0.7H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , M), 6.16 (d, 0.7H,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ , M), 6.05 (d, 0.3H,  $J = 3.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ , m), 5.52 – 5.44 (m, 1.3H, CH, M + m), 5.29 – 5.26 (m, 0.7H, CH, M), 4.49 – 4.30 (m, 2.3H,  $\text{CH(m)} + \text{CH}_2(\text{M} + \text{m})$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.70 (s, 15H,  $\text{CH}_3\text{Cp}^*$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.7, 179.6 (C–Ir), 173.5, 172.7 (CON), 170.6, 170.3, 169.8, 169.7, 169.6, 169.2 (todos  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 153.3, 153.0 (C–Ph), 143.8, 143.7 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 142.6, 141.3 (CH–CPh), 136.2, 133.8, 129.3, 129.2, 122.1, 122.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 99.7, 99.4 ( $\text{CH-N}$ ), 91.6, 90.1 ( $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 90.0 ( $\text{CCp}^*$ ), 80.13, 79.8 ( $\text{CHCH}_2$ ), 74.2, 73.5 ( $\text{CH-CH}$ ), 70.3, 69.5 ( $\text{CH-CH}$ ), 62.8, 62.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6, 20.3, 20.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 9.7 ( $\text{CH}_3\text{Cp}^*$ ). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2913, 1749, 1687, 1612, 1228, 1100, 1047, 761, 731  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{Ir}$   $[\text{M-Cl}]^+$ : 755.2105; encontrado 755.2117.

**Síntesis del compuesto IV.29.**

En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade el dímero  $[\text{RhCl}_2\text{Cp}^*]_2$  (42.6 mg, 0.069 mmoles), **IV.12** (50 mg, 0.116 mmoles) y AcONa (11.4 mg, 0.139 mmoles) y tras hacer un ciclo de vacío-argón se disuelven en 10 mL de DCM anhidro. Tras sellar el tubo se calienta a 80 °C durante 18 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (1:1) para obtener **IV.29** (37.9 mg, 78%) como una mezcla de diastereoisómeros (M + m) (0.92:0.08) como un sólido naranja.

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 – 7.91 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.62 (dd, 1H,  $J = 9.1, 7.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.31 (dd, 1H,  $J = 10.5, 4.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.26 – 7.05 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.02 – 6.79 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6.13 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 5.52 – 5.47 (m, 1H, CH), 5.30 – 5.26 (m, 1H, CH), 4.48 – 4.43 (m, 3H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 2.16 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 1.64 (s, 15H,  $\text{CH}_3\text{Cp}^*$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.4 (d,  $J = 33$  Hz, C–Rh), 177.8, 177.7 (d,  $J = 1.3$  Hz, CON), 170.6, 170.3, 169.9, 169.8, 169.8, 169.3 (todos  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 153.1, 153.0 C–Ph), (143.0, 142.9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 142.3, 141.2 (CH–CPh), 137.5, 132.9, 132.8, 128.6, 128.4, 123.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 100.3, 99.8 (CH–N), 97.2 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{C}_{\text{Cp}^*}$ ), 90.8, 90.1 ( $\text{CH}_{\text{anomérico}}$ ), 80.3, 79.7 (CHCH<sub>2</sub>), 74.2, 73.5 (CH–CH), 70.4, 69.4 (CH–CH), 63.0, 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1, 21.0, 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 9.9 ( $\text{CH}_3\text{Cp}^*$ ). **IR** (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2923, 2854, 1749, 1683, 1612, 1456, 1374, 1230 1098, 1051, 759  $\text{cm}^{-1}$ . **ESI-HRMS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{Rh}$   $[\text{M-Cl}]^+$  667.1521; encontrado 667.1526.

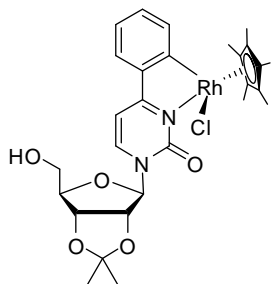
**Síntesis del compuesto IV.30.**

En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade el dímero  $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*]_2$  (40 mg, 0.05 mmoles), **IV.14** (33 mg, 0.09 mmoles) y AcONa (8 mg, 0.11 mmoles) y tras hacer un ciclo de vacío-argón se disuelven en 10 mL de DCM anhidro. Se sella el tubo y se calienta a 80 °C durante 18 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica por cromatografía flash

sobre gel de sílice usando como eluyente AcOEt para obtener **IV.30** (38 mg, 60%) como una mezcla de diastereoisómeros (M + m) (0.85:0.15) como un sólido naranja.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, M + m), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.69 – 7.41 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>, m), 7.29 (dd, 1H, *J* = 14.9, 1.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.02 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 6.99 – 6.92 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>, M), 6.70 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 6.30 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 6.18 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, O–CH–N, M), 5.70 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, O–CH–N, m), 5.00 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, CH, m), 4.87 (dd, 1H, *J* = 6.5, 4.0 Hz, CH, M), 4.57 (dd, 1H, *J* = 6.5, 3.8 Hz, CH, M), 4.35 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, CH, m), 4.24 – 4.12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, M + m), 3.93 – 3.71 (m, 2H, CH, M + m), 1.70 (s, 15H, CH<sub>3</sub> Cp\*, m), 1.69 (s, 15H, CH<sub>3</sub> Cp\*, M), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, M), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, M). **<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.4 (C–Ir), 171.5 (O=C–N), 153.7 (C–Ph), 144.5 (CH), 144.1 (C<sub>ipso</sub>), 135.9 (CH), 133.8 (CH), 129.6 (CH), 122.1 (CH), 114.7 (C–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 100.1 (CH), 92.4 (CH), 90.1 (C, Cp\*), 86.3 (CH), 85.2 (CH), 79.9 (CH), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 9.7 (CH<sub>3</sub>, Cp\*). **IR** (película): ν<sub>máx</sub> 3400, 3055, 2983, 2921, 2856, 1683, 1609, 1549, 1453, 1377, 1268, 1213, 1109, 1079, 1030, 757 cm<sup>-1</sup>. **ESI-HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Ir [M–Cl]<sup>+</sup>: 671.2099, encontrado 671.2093.

#### Síntesis del compuesto IV.31.



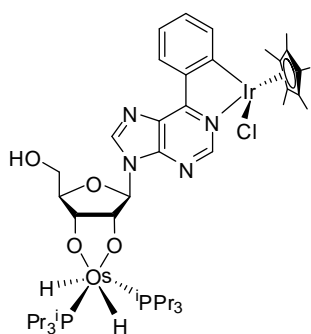
En un tubo de presión flameado y bajo argón se añade el dímero [RhCl<sub>2</sub>Cp\*]<sub>2</sub> (40 mg, 0.06 mmoles), **IV.14** (43 mg, 0.18 mmoles) y AcONa (12 mg, 1.5 mmoles) y tras hacer un ciclo de vacío argón se disuelven con 12 mL de DCM anhidro. Se sella el tubo y se calienta a 90 °C durante 24 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida el crudo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente AcOEt y obteniéndose **IV.31** (42 mg, 58%) como una mezcla de diastereoisómeros (M + m) (0.9:0.1) como un sólido naranja.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (dd, 2H, *J* = 9.4, 7.6 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 7.71 – 7.62 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>, m), 7.54 (dd, 2H, *J* = 9.0, 4.0 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 7.49 – 7.43 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>, m), 7.34 (dd, 1H, *J* = 10.7, 4.0 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 6.97 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 6.62 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), 6.19 (dd, 2H, *J* = 8.5, 5.5 Hz, CH<sub>arom</sub>, M), 5.74 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, CH<sub>arom</sub>, m), δ 5.00 (dd, 1H,

$J = 6.1, 2.8 \text{ Hz}$ , m), 4.94 (dd, 1H,  $J = 6.1$ , m), 4.89 (dd, 1H,  $J = 6.5, 3.8 \text{ Hz}$ , M), 4.58 (dd, 1H,  $J = 6.5, 3.9 \text{ Hz}$ , M), 4.39 (t, 1H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , CH, M) 4.36 – 4.33 (m, 1H, CH, m), 4.21 (dd, 2H,  $J = 11.7, 5.3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>, M), 3.87 – 3.83 (m, 1H, CH, M), 3.82 – 3.80 (m, 1H, CH, m), 3.56 (sa, 1H, OH, m), 1.85 (sa, 1H, OH, M), 1.64 (s, 15H, CH<sub>3</sub> Cp\*, M), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, M), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, m), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, m), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, M). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  186.5 (d,  $J = 32.6 \text{ Hz}$ , C–Rh), 177.13 (O=C–N), 153.7 (C–Ph), 144.5 (CH), 143.3 (C<sub>ipso</sub>), 137.1 (CH), 132.9 (CH), 122.9 (CH), 114.7 (C–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 100.6 (CH), 97.3 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , C, Cp\*), 91.9 (CH), 86.3 (CH), 85.3 (CH), 79.9 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 9.93 (CH<sub>3</sub>, Cp\*). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  3439, 3053, 2985, 2922, 2852, 1675, 1608, 1550, 1455, 1377, 1269, 1111, 1078, 1027, 462, 727 cm<sup>-1</sup>. ESI-HRMS  $m/z$ : calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Rh [M]<sup>+</sup>: 581.1517, encontrado 581.1526.

#### V.4.3.1. Síntesis de complejos mixtos.

##### Síntesis del compuesto IV.32.



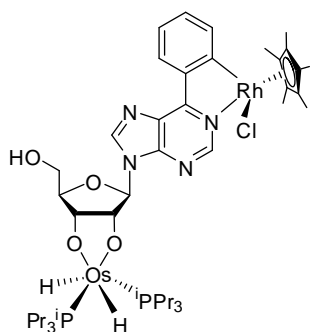
Una disolución de una mezcla de isómeros (1:1) de **IV.24** (45 mg, 0.065 mmol) en 5 mL de diclorometano anhidro se trata con OsH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (38 mg, 0.065 mmol) y trietilamina (39.1  $\mu$ L, 0.28 mmol). La disolución cambia de color naranja a marrón. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, se evapora el disolvente a vacío y se adicionan 2 mL

de pentano, lo que hace precipitar un sólido rojo oscuro el cual se lava con pentano (2 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniéndose **IV.32** (60 mg, 77%) como un sólido morado oscuro.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  9.66 – 9.62 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>, isómeros A y B), 9.11 (s, 1H, CH<sub>2</sub>, isómero A), 9.08 (s, 1H, CH<sub>2</sub>, isómero B), 8.11 (br s, 1H, CH<sub>2</sub>, isómero A), 8.09 – 8.06 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>, isómeros A y B), 7.97 (sa, 1H, CH<sub>arom</sub>, isómero B), 7.31 – 7.31 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>, isómeros A y B), 6.12 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H, N–CH–O, isómero A), 6.04 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H, N–CH–O, isómero B), 5.19 – 4.90 (m, 4H, CH–O, isómeros A y B), 4.50 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>, isómeros A y B), 4.16 – 3.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH, isómeros A y B), 2.13 (m, 12H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isómeros A y B), 1.37 (s, 15H, CH<sub>3</sub>, isómero A), 1.35 (s, 15H, CH<sub>3</sub>, isómero B), 1.17 – 1.08 (m, 72 H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isómeros A y B), -17.74 (t,  $J = 40 \text{ Hz}$ , 2H, H–Os, isómero B), -17.93 (t,

$J = 40 \text{ Hz}$ , 2H, H–Os, isómero A).  $^{13}\text{C RMN}$  (125.77 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  169.8 (C–Ir), 169.6 (C–Ir), 166.5, 166.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 154.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 151.2, 150.9 (C), 144.7 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 144.4, 144.3 (C), 136.5, 136.4, 132.7, 132.6, 132.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.4, 131.3 (C), 122.7, 122.6 (ambos s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 97.6, 97.1 ( $\text{C}_{\text{Cp}^*}$ ), 92.6, 92.4 ( $\text{CHCH}_2$ ), 92.0, 89.22, 88.9 ( $\text{CH–O}$ ), 88.5, 88.4 ( $\text{CCH}_3$ ), 64.2, 64.1 ( $\text{CHCH}_2$ ), 27.5 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.3 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.6 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 8.83 (s,  $\text{CCH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\} \text{RMN}$  (121.49 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  36.6, 36.4 (s,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ , isómeros A y B). IR (película):  $\nu_{\text{máx}}$  2164, 1921, 1600, 1459  $\text{cm}^{-1}$ . ESI-HRMS  $m/z$ :  $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{IrN}_4\text{O}_4\text{OsP}_2\text{Cl}$  [M + Cl] 1237.3674 encontrado 1237.3621

### Síntesis del compuesto IV.33.



Una disolución de una mezcla de isómeros (1:1) de **IV.25** (50 mg, 0.08 mmol) en 6 mL de diclorometano anhidro se trata con  $\text{OsH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (48.5 mg, 0.08 mmol) y trietilamina (44.5  $\mu\text{L}$ , 0.32 mmol). La disolución cambia de color naranja a marrón. Después de agitar 40 minutos a temperatura ambiente la mezcla se filtra sobre Celita y el disolvente se evapora a vacío. Se adicionan 2 mL de pentano, lo que hace

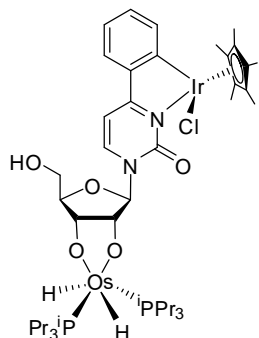
precipitar un sólido naranja oscuro el cual se lava con pentano (2 x 2 mL) y se seca a vacío obteniéndose **IV.33** (38 mg, 42%) como un sólido morado oscuro.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.99 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 8.97 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 8.35 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 8.14 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero B), 7.87 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 5.95 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 5.76 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 4.64 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero A), 4.51 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , isómero B), 4.23 (m, 1H,  $\text{CH}$  isómero A), 4.19 (m, 1H,  $\text{CH}$ , isómero B), 3.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , isómero A), 3.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , isómero B), 2.30 (m, 12H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ , isómeros A y B), 1.65 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ , isómero A), 1.56 (s, 15H,  $\text{CH}_3$ , isómero B), 1.27 (m, 72 H,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ , isómeros A y B), -15.76 (t,  $J = 38 \text{ Hz}$ , 4H, H–Os, isómeros A y B).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 125.77 MHz):  $\delta$  187.3 (d,  $J = 33 \text{ Hz}$ , C–Rh), 176.0 (d,  $J = 16 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 175.7 (d,  $J = 16.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ) 148.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 143.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.8, 131.8, 130.8, 123.2, ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 96.2 (broad,  $\text{C}_{\text{Cp}^*}$ ), 94.0, 93.7 (C), 91.1, 90.8, 90.5, 87.3, 86.9, 74.7, 74.2 (CH), 62.6, 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $\text{PCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.8 (d,  $J$



= 11 Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.4, 26.9, 26.8, 19.3, 19.1, 18.8 (PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.0 (CCH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 121.49MHz): δ 34.0, 31.3 (s, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isómeros A y B). ESI-HRMS m/z: Calculado para: C<sub>44</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>OsRh [M-Cl]<sup>+</sup> 1077.3689; Encontrado: 1077.3630.

#### Síntesis del compuesto IV.36.



Una disolución de una mezcla de isómeros (0.7:0.3) de **IV.23** (70.8 mg, 0.106 mmol) en 8 mL de diclorometano anhidro se trata con OsH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (62 mg, 0.106 mmol) y trietilamina (60 μL, 0.42 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo tras el cual la mezcla se filtra sobre Celita y el disolvente se evapora a vacío a sequedad. Se adicionan entonces 2 mL de pentano, lo que hace precipitar un sólido marrón rojizo el cual se lava con pentano (2 x 2 mL) y se seca a vacío obteniéndose **IV.36** (80 mg, 86%) como un sólido morado oscuro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ -17.71 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 40.5 Hz, Os-H), -18.30 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 40.5, Os-H). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (121.49 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 34.5 (s, m), 31.4 (s, M). ESI-HRMS m/z: calculado para C<sub>43</sub>H<sub>72</sub>IrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>OsP<sub>2</sub> [M-Cl]<sup>+</sup> 1143.4160; encontrado para: 1143.4163.

**CAPÍTULO V**  
**PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES**



## **V. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES**

### **VI.1. Disolventes y reactivos.**

Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando técnicas de Schlenk con exclusión rigurosa de aire. Todo el material de vidrio fue flameado para las reacciones sensibles a la humedad. Los disolventes fueron anhidrados siguiendo el protocolo necesario en cada caso, excepto con el THF, el DCM y el Et<sub>2</sub>O que se obtuvieron un aparato de purificación de disolventes Pure Solvent PS-MD-5, libres de agua y de oxígeno. El metanol, la Et<sub>3</sub>N y la DMF fueron destilados sobre CaH<sub>2</sub> y bajo atmósfera de argón, el benceno, el tolueno, el pentano y el dioxano fueron destilados sobre sodio y bajo argón, el cloroformo y el hexano se destilaron sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

El SOCl<sub>2</sub> utilizado para la síntesis del derivado clorado **IV.11** se destiló primero sobre un 10% de quinolina y posteriormente por destilación fraccionada bajo argón. La

gel se sílice (Merck: 230-400 mesh) se utilizó como fase estacionaria para la purificación de crudos por cromatografía flash en columna.

## VI.2. Equipos y medidas.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se llevaron a cabo a 25 °C en un espectrómetro de 300 MHz (300 MHz para  $^1\text{H}$ , 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 121 MHz para  $^{31}\text{P}$ ), 400 MHz (400 MHz para  $^1\text{H}$ , 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 161 MHz para  $^{31}\text{P}$ ), 500 MHz (500 MHz para  $^1\text{H}$ , 126 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y 700 MHz (700 MHz para  $^1\text{H}$ , 176 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos se dan en ppm empleando el  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ , 7.27 ppm y  $^{13}\text{C}$ , 77.00 ppm),  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $^1\text{H}$ , 7.16 ppm y  $^{13}\text{C}$ , 128.00 ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $^1\text{H}$ , 3.31 ppm y  $^{13}\text{C}$ , 49.00 ppm),  $\text{DMSO}-d_6$  ( $^1\text{H}$ , 2.50 ppm y  $^{13}\text{C}$ , 39.52 ppm) y Acetona- $d_6$  ( $^1\text{H}$ , 2.05, y  $^{13}\text{C}$ , 206.7 y 29.9 ppm) como disolventes de referencia.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro MIR (8000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) o un Perkin-Elmer Spectrum 100 como películas sólidas por evaporación lenta del disolvente empleando la técnica reflectancia total atenuada (ATR) o como sólido neto, según se indique en cada caso.

Los análisis de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) mediante la técnica de ESI se llevaron a cabo con un aparato de precisión de masa Agilent 6500 con un analizador Q-TOF.

Los estudios electroquímicos se llevaron a cabo utilizando un potenciostato Metrohm Autolab Potentiostat modelo PGSTAT302N y utilizando un electrodo de carbono vitrificado como electrodo de trabajo, un electrodo  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  3 M como referencia y un electrodo de Pt como electrodo auxiliar. Todas las medidas se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, con disoluciones desoxigenadas de  $[\text{}^n\text{Bu}_4\text{N}]\text{PF}_6$  0.1 M en acetonitrilo HPLC a temperatura ambiente y con una concentración de muestra de  $10^{-3}$  M. La velocidad de barrido se mantuvo constante en todas las medidas y se estableció en 0.1 V/s.

La recogida de datos por difracción de Rayos X se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart APEX CCD o en un difractómetro Oxford SuperNova equipado con un foco normal, con una fuente de 2.4 kW (radiación de molibdeno  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) que opera a

50 kV entre 30 y 40 mA. La toma de datos se extendió sobre la esfera completa. Los datos se corrigieron para eliminar los efectos de Lorentz y de polarización y, también, para corregir la absorción por métodos semiempíricos multiscan empleando los programas SADABS.<sup>114</sup> Las estructuras se resolvieron por métodos directos o por Patterson, seguidos de procedimientos de Fourier y refinado por mínimos cuadrados empleando la matriz completa en F2 usando el paquete de programas SHELXL97.<sup>115</sup> Para los átomos diferentes al hidrógeno se emplearon parámetros de desplazamiento térmico anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno no enlazados directamente al centro metálico, se localizaron en mapas de diferencias de Fourier o se posicionaron mediante cálculos geométricos adecuados, incluyéndolos en las últimas fases de refinado estructural. Los ligandos hidruros fueron localizados en los mapas de diferencias de Fourier y se refinaron libremente o con la distancia al centro metálico restringida a 1.59(1) Å (CSD). En los casos en los que se detectó la presencia de desorden estático en alguna parte de la molécula, se refinó empleando posiciones alternativas para un determinado átomo o para un grupo de ellos con ocupaciones complementarias.

---

<sup>114</sup> Blessing, R. H. *Acta Crystallogr.* **1995**, *A51*, 33. SADABS: Area-detector absorption correction; Bruker- AXS, Madison, WI, 1996.

<sup>115</sup> SHELXTL Package v. 6.10; Bruker-AXS, Madison, WI, 2000. Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, **2008**, *A64*, 112-122.



**CAPÍTULO VI**  
**BIBLIOGRAFÍA**





**VI. BIBLIOGRAFÍA.**

1. U.S. Energy Information Administration “*International Energy Outlook 2013*”  
disponible en [https://www.eia.gov/outlooks/ieo/pdf/0484\(2013\).pdf](https://www.eia.gov/outlooks/ieo/pdf/0484(2013).pdf)
2. Informe anual de REE (Red Electrica de España) 2018.
3. Lubitz, W.; Ogata, H.; Rüdiger, O.; Reijerse, E. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4081.
4. a) Vignais, P. M.; Billoud, B.; Meyer, J *FEMS Microbiol. Rev.* **2001**, *25*, 455. b)  
Vignais, P. M.; Billoud, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4206. c) *Hydrogen as a Fuel:  
Learning from Nature*; Cammack, R.; Frey, M.; Robson, R., Eds.; Taylor & Francis:  
London, **2001**.
5. Krasna, A. I. *Enzyme Microb. Technol.* **1979**, *1*, 165.
6. a) Fontecilla-Camps, J.C.; Volbeda, A.; Cavazza, C.; Nicolet, Y.; *Chem. Rev.* **2007**,  
*107*, 4273. b) Fontecilla-Camps, J.C.; Amara, P.; Cavazza, C.; Nicolet, Y. *Nature*  
**2009**, *460*, 126.

7. a) Happe, R. P.; Roseboom, W.; Pierik, A. J.; Albracht, S. P. J.; Bagley, K. A. *Nature* **1997**, 385, 126. b) Pierik, A. J.; Hulstein, M.; Hagen, W.R.; Albracht, S. P. J. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 258, 572. c) Volbeda, A.; Garcin, E.; Piras, C.; de Lacey, A. L.; Fernández, V. M.; Hatchikian, E.C.; Volbeda, A.; Frey, M.; Fontecilla-Camps, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12989.
8. Wu, L. F.; Mandrand, M. A. *FEMS Microbiol. Rev.* **1993**, 104, 243.
9. a) Bernhard, M.; Buhrke, T.; Bleijlevens, B.; de Lacey, A. L.; Fernández, V. M.; Albracht, S. P. J.; Friedrich, B. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 15592. b) Pierik, A. J.; Schmelz, M.; Lenz, O.; Friedrich, B.; Albracht, S. P. J. *FEBS Lett.* **1998**, 438, 231.
10. Burgdorf, T.; Lenz, O.; Buhrke, T.; van der Linden, E.; Jones, A. K.; Albracht, S. P. J.; Friedrich, B. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 10, 181.
11. a) Bastian, N. R.; Wink, D. A.; Lawrence, P.; Wackett, L. P.; Livingston, D. J.; Jordan, L. M.; Fox, J.; Orme-Johnson, W. H.; Walsh, C. T. *In The Bioinorganic Chemistry of Nickel*; Lancaster, J. R., Ed.; VCH Publishers: New York, **1988**; p 227. b) Moura, J. J. G.; Teixeira, M.; Moura, I.; Le Gall, J. *In The Bioinorganic Chemistry of Nickel*; Lancaster, C. R. D., Ed.; VCH Publishers: New York, **1988**; p 191. c) Cammack, R.; Fernández, V. M.; Schneider, K. *In The Bioinorganic Chemistry of Nickel*; Lancaster, C. R. D., Ed.; VCH Publishers: New York, **1988**; p 167.
12. Cammack, R. *Nature* **1999**, 397, 214.
13. Peters, J. W.; Lanzilotta, W. N.; Lemon, B. J.; Seefeldt, L. C. *Science* **1998**, 282, 1853.
14. a) Nicolet, Y.; Piras, C.; Legrand, P.; Hatchikian, C. E.; Fontecilla-Camps, J. C. *Structure* **1999**, 7, 13. b) Hatchikian, E. C.; Forget, N.; Fernández, V. M.; Williams, R.; Cammack, R. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 209, 357..
15. a) Lemon, B. J.; Peters, J. W. *Biochemistry* **1999**, 38, 12969. b) Pandey, A. S.; Harris, T. V.; Giles, L. J.; Peters, J. W.; Szilagyi, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4533.
16. Mulder, D. W.; Boyd, E. S.; Sarma, R.; Lange, R. K.; Endrizzi, J. A.; Broderick, J. B.; Peters, J. W. *Nature* **2010**, 465, 248.
17. Mulder, D. W.; Shepard, E. M.; Meuser, J. E.; Joshi, N.; King, P. W.; Posewitz, M. C.; Broderick, J. B.; Peters, J. W. *Structure* **2011**, 19, 1038.

18. Moss, D.; Navedryk, E.; Breton, J. L. J.; Mäntele, W. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 565.
19. a) De Lacey, A. L.; Fernández, V. M.; Rousset, M.; Cammack, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4304. b) Lubitz, W.; Reijerse, E.; van Gestel, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4331.
20. a) Silakov, A.; Wenk, B.; Reijerse, E.; Lubitz, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 6592. b) Erdem, Ö. F.; Schwartz, L.; Stein, M.; Silakov, A.; Kaur-Ghumaan, S.; Huang, P.; Ott, S.; Reijerse, E. J.; Lubitz, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1439.
21. a) Simmons, T. R.; Berggren, G.; Bacchi, M.; Fontecave, M.; Artero, V. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270-271*, 127. b) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1476.
22. Lyon, E. J.; Georgakaki, I. P.; Reibespies, J. H.; Darensbourg, M. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3178..
23. Le Cloirec, A.; Best, S. P.; Borg, S.; Davies, S. C.; Evans, D. J.; Hughes, D. L.; Pickett, C. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2285.
24. , M.; Contakes, S. M.; Rauchfuss, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9736..
25. a) Song, L.-C.; Yang, Z.-Y.; Bian, H.-Z.; Liu, Y.; Wang, H.-T.; Liu, X.-F.; Hu, Q.-M. *Organometallics* **2005**, *24*, 6126. b) Song, L.-C.; Yang, Z.-Y.; Hua, Y.-J.; Wang, H.-T.; Liu, Y.; Hu, Q.-M. *Organometallics* **2007**, *26*, 2106. c) Abul-Futouh, H.; Almazahreh, L. R.; Sakamoto, T.; Stessman, N. Y. T.; Lichtenberger, D. L.; Glass, R. S.; Goerls, H.; El-Khateeb, M.; Schollhammer, P.; Mloston, G.; Weigand, W. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 346. d) Apfel, U.-P.; Troegel, D.; Halpin, Y.; Tschierlei, S.; Uhlemann, U.; Görls, H.; Schmitt, M.; Popp, J.; Dunne, P.; Venkatesan, M.; Coey, M.; Rudolph, M.; Vos, J. G.; Tacke, R.; Weigand, W. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 10117.
26. a) Figliola, C.; Male, L.; Horswell, S. L.; Grainger, R. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *19*, 3146. b) Figliola, C.; Male, L.; Horton, P. N.; Pitak, M. B.; Coles, S. J.; Horswell, S. L.; Grainger, R. S. *Organometallics* **2014**, *33*, 4449.
27. Song, L. C.; Ge, J.H.; Zhang, X.G.; Liu, Y.; Hu, Q. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 3204.

28. Li, Y.; Rauchfuss, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7043.
29. Lawrence, J. D.; Li, H.; Rauchfuss, T. B.; Benard, M.; Rohmer, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1768.
30. Capon, J.-F.; Ezzaher, S.; Gloaguen, F.; Pétilion, F. Y.; Schollhammer, P.; Talarmin, J.; Davin, T. J.; McGrady, J. E.; Muir, K. W. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 2052.
31. Song, L.-C.; Ge, J.-H.; Liu, X.-F.; Zhao, L.-Q.; Hu, Q.-M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5701.
32. Wang, F.; Wang, M.; Liu, X.; Jin, K.; Dong, W.; Sun, L. *Dalton Trans.* **2007**, 3812.
33. Gao, S.; Duan, Q.; Jiang, D.-Y. *Acta Cryst. E*, **2007**, *63*, 1999.
34. a) H. Li, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 726. b) Stanley, J. L.; Rauchfuss, T. B. *Organometallics* **2007**, *26*, 1907.
35. Stanley, J. L.; Heiden, Z. M.; Rauchfuss, T. B.; Wilson, S. R.; De Gioia, L.; Zampella, G. *Organometallics* **2008**, *27*, 119.
36. Si, Y.; Ma, C.; Hu, M.; Chen, H.; Chen, C.; Liu, Q. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1448.
37. Gao, W.-M.; Sun, J.-L.; Åkermarck, T.; Li, M.-R.; Eriksson, L.; Sun, L.-C.; Åkermarck, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2537.
38. Gao, S.; Duan, Q.; Jiang, D.-Y. *Acta Cryst. E* **2012**, *68*, 315.
39. Felton, G. A. N.; Mebi, C. A.; Petro, B. J.; Vannucci, A. K.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2681.
40. Rauchfuss, T. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2107.
41. Liu, T.; Wang, M.; Shi, Z.; Cui, H.; Dong, W.; Chen, J.; Åkermarck, B.; Sun, L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4474
42. Mejia-Rodriguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12004.
43. Raamata, E.; Kaupmeesa, K.; Ovsjannikova, G.; Trummalb, A.; Kutta, A.; Saamea, J.; Koppela, I.; Kaljuranda, I.; Lippinga, L.; Rodimaa, T.; Pihla, V.; Koppela, I. A.; Leito, I. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 162.
44. Mejia-Rodriguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12004.

45. a) *Compendium of Hydrogen Energy Volume 1: Hydrogen Production and Purification*, Subramani, V.; Basile, A.; Veziroğlu, T. N. Eds. Elsevier, **2015**. b) Dincer, I.; Zamfirescu, C. *Sustainable Hydrogen Production*, Elsevier, **2016**. c) *Compendium of Hydrogen Energy Volume 4: Hydrogen Use, Safety and the Hydrogen Economy*, M. Ball, A. Basile, T. N. Veziroğlu, Eds. Elsevier, **2016**.
46. Ejemplos seleccionados: a) Reisner, E.; Powell, D. J.; Cavazza, C.; Fontecilla-Camps, J. C.; Armstrong, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18457. b) Brown, K.A.; Dayal, S.; Ai, X.; Rumbles, G.; King, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9672 . c) Brown, K. A.; Wilker, B.; Boehm, M.; Dukovic, G.; King, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5627.
47. Ejemplos representativos en: a) Li, H.; Rauchfuss T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 726. b) Na, Y.; Pan, J.; M. Wang, M.; Sun, L. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3813. c) Gao, S.; Fan, J.; Sun, S.; Peng, X.; Zhao, J. Hou *Dalton Trans.* **2008**, 2128. d) Li, P.; Wang, M.; Chen, L.; Liu, J.; Zhao, Z.; Sun, L. *Dalton Trans.* **2009**, 1919. e) Camara, J. M.; Rauchfuss, T. B. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 26. f) Zheng, D.; M. Wang, M.; Chen, L.; Wang, N.; Sun, L. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1555. g) Yu, T.; Zeng, Y.; Chen, J.; Li, Y-Y.; Yang, G.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5631. Artículos de revision: h) Schilter, L.; Camara, J. M.; Huynh, M. T.; Hammes-Schiffer, S.; Rauchfuss, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8693.
48. Samuel, A. P. S.; Co, D. T.; Stern, C. L.; Wasielewski, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8813.
49. Kluwer, A. M.; Kapre, R.; Hartl, F.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Brouwer, A. M.; van Leeuwen, P. W. N. W.; Reek, J. N. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2009**, *106*, 10460.
50. Goy, R.; Apfel, U-P.; Elleouet, C.; Escudero, D.; Elstner, M.; Górls, H.; Talarmin, J.; Schollhammer, P.; Gonzalez, L. ; Weigand W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4466.
51. Artículos de revisión sobre reacciones entre azidas y alquinos catalizadas por Cu(I) ver: a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2952. b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51. c) Binder, W. H.; Sachsenhofer R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15. d) Nandivada, H.; Jiang, X., Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197.

52. Ejemplos seleccionados: a) Montenegro, H. E.; Ramirez-Lopez, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798. b) de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Ramirez-Lopez, P.; Sierra, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1054. c) Frutos, M.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 11174. d) Frutos, M.; Gomez-Gallego, M.; Giner, E. A.; Sierra, M. A.; Ramirez de Arellano, C. *Dalton* **2018**, *47*, 9975.
53. La aproximación contraria usando una cicloadición de tipo CuAAC entre una azida y un intermedio de alquilfenil[FeFe] se ha utilizado para anclar la subunidad-[FeFe] a una superficie de grafito. Ver: Ahmed, M. E.; Dey, S.; Mondal, B.; Dey, A. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8188.
54. Estructuras encontradas en CSD Noviembre 2018; The Cambridge Structural Database; Groom, C.R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. *Acta Cryst.* **2016**, *B72*, 171 91.
55. a) Nicolet, Y.; Lacey, A. L.; Vernede, X.; Fernandez, V. M.; Hatchikian E. C.; Fontecilla-Camps, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1596. b) Peters, J. W.; Lanzilotta, W. N.; Lemon B. J.; Seefeldt L. C. *Science*, **1998**, *282*, 1853.
56. Wang, W.; Wang, H.; Si, W.; Tung, C.; Wu, L. *Dalton Trans.*, **2009**, 2712.
57. Wanhua, W.; Wenting, W.; Shaomin, J.; Huimin, G.; Peng, S.; Keli, H.; Lina, C.; Jingyin, S.; Jianzhang, Z. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9775.
58. Hocek, M.; Dvornáková, H.; Cisarová, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1560.
59. Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvornáková, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *439*, 1817.
60. Naus, P.; Votruba, I.; Hocek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, *69*, 1955.
61. Claudio-Montero, A.; Pinilla-Macua, I.; Fernandez-Calotti, P.; Sancho-Mateo, C.; Lostao, M. P.; Colomer, D.; Grandas, A.; Pastor-Anglada, M. *Mol. Pharmaceutics* **2015**, *12*, 2158.
62. Selección de referencias actuales sobre BODIPYs: a) Ulrich, G.; Zissel, R.; Harriman A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184. b) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130. c) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77. d) Shing, S. P.; Gayathri, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *22*, 4689. e) Frath, D.; Massue, J.; Ulrich,

- G.; Ziesel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2290. f) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6577.
63. Ast, S.; Fischer, T.; Müller, H.; Mickler, W.; Schwichtenberg, M.; Rurack, K.; Holdt, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2990.
64. Doisneau, G.; Balavoine, G.; Fillebeen-Khan, T. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 425, 113..
65. Rausch, M. D.; Siegel, A. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1974.
66. a) Lo Sterzo, C.; Miller, M. M.; Stille, J. K. *Organometallics*, **1989**, 8, 2331. b) Lo Sterzo, C.; Miller, M. M.; Stille, J. K. *Organometallics*, **1990**, 9, 687.
67. a) Capon, J. F.; Gloaguen, F.; Scollhammer, P.; Talarmin J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1664. b) Eilers, G.; Schwartz, L.; Stein, M.; Zampella, G.; de Gioia, L.; Ott, S.; Lomoth, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7075. c) Barton, B. E.; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 2261. d) Xiao, Z.; Wei, Z.; Long, L.; Wang, Y.; Evans, D. J.; Liu, X. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 4291. e) Dey, S.; Rana, A.; Dey, S. G.; Dey, A. *ACS Catal.* **2013**, 3, 423. f) Rana, A.; Das, P. K.; Mondal, B.; Dey, S.; Crouthers, D.; Dey A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 3633.
68. a) Chong, D.; Georgakaki, I. P.; Mejia-Rodriguez, R.; Sanabria-Chinchilla, J.; Soriaga, M. P.; Darensbourg M. Y. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, 4158. b) Mejia-Rodriguez, R.; Chong, D.; Reibenspies, J. H.; Soriaga, M. P.; Darensbourg, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12004. c) Felton, G. A. N.; Vannucci, A. K.; Chen, J.; Lockett, L. T.; Okumura, N.; Petro, B. J.; Zakai, U. I.; Evans, D. H.; Glass, R. S.; Lichtenberger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12521. d) Gao, S.; Fan, J.; Sun, S.; Peng, X.; Zhao, X.; Hou, J. *Dalton Trans.*, **2008**, 2128.
69. Raamata, E.; Kaupmeesa, K.; Ovsjannikova, G.; Trummalb, A.; Kutta, A.; Saamea, J.; Koppela, I.; Kaljuranda, I.; Lippinga, L.; Rodimaa, T.; Pihla, V.; Koppela, I. A.; Leito, I. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26 162.
70. Por ejemplo: a) Gloaguen, F.; Lawrence, J. D.; Rauchfuss, T. B.; Benard, M.; Rohmer, M. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6573. b) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.;



- Schollhammer, P.; Talarmin, J. J. *Electroanal. Chem.* **2004**, 566, 241. c) Capon, J.-F.; Gloaguen, F.; Schollhammer, P.; Talarmin, J. J. *Electroanal. Chem* **2006**, 595, 47. d) Borg, S. J.; Behrsing, T.; Best, S. P.; Razavet, M.; Liu, X.; Pickett, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16988. e) Li, P.; Wang, M.; Chen, L.; Liu, J.; Zhao, Z.; Sun, L. *Dalton Trans.*, **2009**, 1919. f) Ghosh, S.; Hogarth, G.; Hollingsworth, N.; Holt, K. B.; Kabir, S. E.; Sanchez, B. E. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 945.
71. Mariani, A.; Bartoli, A.; Atwal, M.; Lee, K. C.; Austin, C. A.; Rodriguez, R. *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 4851.
72. Buck, I.; Reese, C.B. *Org. Biomol. Chem.*, **1990**, 11, 2937.
73. La interacción entre las nucleobases y los iones metálicos es un aspecto fundamental en la química bioinorgánica, ver: a) Lippard S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1994**. b) Bertini, B.; Gray, H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S. *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1994**. c) Hadjiliadis, N.; Sletten, E. *Metal-Complex-DNA Interactions*, Wiley, Chichester, U.K., **2009**. d) Houlton, A. *Adv. Inorg. Chem.* **2002**, 53, 87.
74. a) Lippert, B. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 487. b) Lippert, B.; Sanz Miguel, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1537. c) Lippert, B.; Sanz Miguel, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1537.
75. a) Jung, Y.; Lippard, S. J. *Chem Rev.* **2007**, 107, 1387. b) Reissner, T.; Scheider, S.; Schorr, S.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3077. c) Starha, P.; Vanco, J. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 332, 1.
76. a) Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.* **2008**, 183. b) Strohfeltdt, K.; Tacke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1174. c) Hartinger, C. G.; Metzler-Nolte, N.; Dyson, P. J. *Organometallics* **2012**, 31, 5677. d) Claver, C. M.; Păunescu, E.; Nowak-Sliwinski, P.; Griffioen, A. W.; Scopelliti, R.; Dyson P.K. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3356. e) Allardyce, C. S.; Dyson, P. J.; *Dalton Trans.* **2016**, 45, 3201.

77. a) Liu, Z. L.; Romero-Canelón, I.; Qamar, B.; Hearn, J. M.; Habtemariam, A.; Barry, N. P. E.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3941. b) Liu, Z. L.; Romero-Canelón, I.; Habtemariam, A.; Barry, N. P. E.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2014**, *33*, 5324.
78. a) Liu, Z.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 349. b) Liu, H. K.; Sadler, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1174. c) Millett, A. J.; Habtemariam, A.; Romero-Canelón, I.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2015**, *34*, 2683. d) Zhang, P.; Sadler, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *839*, 5. e) Maity, S. K.; Lönnberg, T. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1274.
79. a) Verma, S.; Mishra, A. K.; Kumar, J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 79. b) Mohapatra, B.; Patibha; Verma, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4748. c) Takezawa, Y.; Shionoya, M. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2066.
80. Martín-Ortíz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12603.
81. Valencia, M.; Martín-Ortíz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3831.
82. Giner, E. A.; Gómez-Gallego, M.; Merinero, A. D.; Casarrubios, L.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8768.
83. Sinkeldam, R. W.; Grevo, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2579.
84. Sinha, I.; Hepp, A.; Schirmer, B.; Kösters, J.; Neugebauer, J.Ç; Müller, J. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 4183.
85. Chamala, R. R.; Parrish, D.; Pradhan, P.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7423.
86. a) Ukale, D.; Shinde, V. S., Lönnberg, T.; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7917. b) Zamora, F.; Sabat, M.; Janik, M. Siethoff, C.; Lippert, B. *Chem. Commun.* **1996**, 485. d) Zamora, F.; Zangrano, E.; Furlan, M.; Randaccio, L.; Lippert, B. *J. Organomet.*

- Chem.* **1998**, 552, 127. e) Zamora, F.; Sabat, M.; Lippert, B. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 282, 237.
87. Perlman, M. E.; Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Fox, J. J. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 741.
  88. Herrmann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdtweck, E. *Organometallics* **2006**, 25, 2437.
  89. Frey, G. D.; Schütz, J.; Herrmann, W. A; *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2403.
  90. Khanna, S.; Jana, B.; Saha, A. Kurkute, P.; Ghosh, S.; Verma, S. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 9838.
  91. Brakemeyer, D.; Schulte to Brinke, C.; Roelfes, F.; Hahn, F. E. *Dalton Trans* **2017**, 46, 4510.
  92. Brakemeyer, D.; Hervé, A.; Schulte to Brinke, C.; Jahnke, M. C.; Hahn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7841.
  93. Zangrando, E.; Casanova, M; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4979.
  94. Lippert, B.; Sanz Miguel, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4475.
  95. Smith, D. P.; Chen, H.; Ogo, A.; Elduque, I; Eisenstein, M.; Olmstead, M. M.; Fish, R. H. *Organometallics* **2014**, 33, 2389.
  96. Zhu, X.; Rusanov, E.; Kluge, R.; Schmidt, H.; Steinborn D., *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2667.
  97. Ibáñez, S.; Albertí, F. M.; Sanz Miguel, P. J.; Lippert, B. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 10439.
  98. Kashima, A.; Sakate, M.; Ota, H.; Fuyuhiko, A.; Sunatsuki, Y.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1889.
  99. Rauterkus, M. J.; Krebs, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1300.

100. Collado, A.; Gomez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1617.
101. Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oliván M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8770.
102. a) Esteruelas, M. A.; Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E., *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 5975. b) Esteruelas, M. A.; Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E., *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 9522.
103. a) Casarrubios, L.; Esteruelas, M. A.; Larramona, C.; Muntaner, J. G.; Oñate, E.; Sierra, M. A. *Inorg. Chem.* 2015, 54, 10998. b) Casarrubios, L.; Esteruelas, M. A.; Larramona, C.; Muntaner, J. G.; Oliván, M.; Oñate, E.; Sierra, M. A. *Organometallics* 2014, 33, 1820.
104. Casarrubios, L.; Esteruelas, M. A.; Larramona, C.; Lledós, A.; Muntaner, J. G.; Oñate, E.; Ortuño, M. A.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 16781.
105. a) Buck, I. M.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2937. b) Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 999. c) Somu, R. V.; Wilson, D. J.; Bennett, E. M.; Boshoff, H. I.; Celia, L.; Beck, B. J.; Barry III, C. E.; Aldrich, C. C. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7623.
106. a) Bolaño, T.; Esteruelas, M. A.; Gay, M. P.; Oñate, E.; Isidro, M.; Yus, M. *Organometallics* **2015**, 34, 3902. b) Eberhardt, G. C.; Tadros, M. E.; Vaska, L. *Chem. Commun.* **1972**, 5, 290.
107. (a) Albeniz, M. J.; Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oro, L. A.; Zeier, B. *Organometallics* 1994, 13, 3746. (b) Albeniz, M. J.; Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M. *J. Organomet. Chem.* 1997, 545-546, 495. (c) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mora, M.; Oñate, E. *ACS Catal.* 2015, 5, 187.
108. Esteruelas, M. A.; Lahoz, F.; López, J. A.; Oro, L. A.; Schluncken, C.; Valero, C.; Werner, H. *Organometallics* 1992, 11, 2034-2043.
109. a) Olsen, E. P. K.; Madsen, R. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 16023. b) Olsen, E. P. K.; Singh, T.; Harris, P.; Andersson, P. G.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 834. c) Monrad, R. N.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9782. d) Pedersen, M.

- J.; Madsen, R.; Clausen, M. H. *Chem. Commun.* 2018, 54, 952. e) Esteruelas, M. A.; Honczek, N.; Olivan, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Organometallics*, 2011, 30, 2468
110. a) Olsen, E. P. K.; Madsen, R. *Chem. Eur. J* 2012, 18, 16023. b) Olsen, E. P. K.; Singh, T.; Harris, P.; Andersson, P. G.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 834. c) Monrad, R. N.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9782. d) Pedersen, M. J.; Madsen, R.; Clausen, M. H. *Chem. Commun.* 2018, 54, 952. e) Esteruelas, M. A.; Honczek, N.; Olivan, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Organometallics*, 2011, 30, 2468
111. Aracama, M.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; López, J. A.; Meyer, U.; Oro, L. A.; Werner, H. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 288.
112. Kang, J. W.; Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5970.
113. a) Kim, B. Y.; Ahn, J. B.; Lee, H. W.; Kang, S. K.; Lee, J. H.; Shin, J. S.; Ahn, S. K.; Hong, C. I.; Yoon, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 433. b) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856.
114. Bavaro, T.; Rochetti, S.; Ubiali, D.; Felice, M.; Terrini, M.; Pregiolato, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1967.
115. Blessing, R. H. *Acta Crystallogr.* **1995**, A51, 33. SADABS: Area-detector absorption correction; Bruker- AXS, Madison, WI, **1996**.
116. SHELXTL Package v. 6.10; Bruker-AXS, Madison, WI, 2000. Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, **2008**, A64, 112-122.

**RESUMEN**



**RESUMEN.****Síntesis de Sistemas Polimetálicos Biofuncionales**

La presente tesis doctoral se basa en el desarrollo de metodologías que permitan preparar estructuras que combinen metales de transición y biomoléculas. El trabajo se divide en dos partes claramente diferenciadas.

**1. Síntesis de miméticos de [FeFe]-hidrogenasas.**

Las [FeFe]-hidrogenasas son metaloenzimas esenciales en el metabolismo de ciertos microorganismos para la producción de H<sub>2</sub>. Los miméticos de [FeFe]-hidrogenasas han sido ampliamente estudiados en los últimos años y se han diseñado buscando la similitud estructural de sus centros activos con los complejos de tipo  $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  de las metaloenzimas naturales, en particular los que presentan puentes azaditiolato (ADT) entre los átomos de azufre (Figura 1).



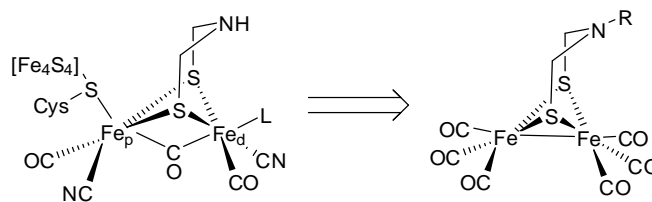
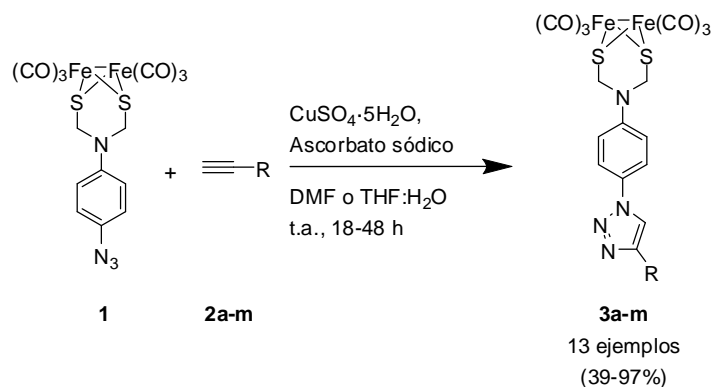


Figura 1. Simplificación del centro activo de las hidrogenasas [FeFe] a un modelo sintético básico.

Los miméticos descritos hasta el momento permiten cierta complejidad estructural, pero fallan a la hora de incorporar la subunidad ADT-[FeFe] en moléculas con grupos funcionales reactivos o sensibles.

El objetivo de esta parte del trabajo es el desarrollo de una metodología de síntesis versátil y eficaz para llevar a cabo la preparación de miméticos del tipo ADT-[FeFe]-hidrogenasas, compatible con estructuras muy diversas y estudiar las propiedades de los compuestos preparados. Especialmente nuestro interés se centra en el estudio de su comportamiento electroquímico y por supuesto en su capacidad para actuar como catalizadores en el proceso de reducción de protones y generación de hidrógeno.

La metodología empleada se basa en la reacción de cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I) (CuAAC) entre alquinos terminales con estructuras diversas y la molécula clave, una azida (**1**), que incorpora en su estructura la subunidad ADT-[FeFe] (Esquema 1). La reacción CuAAC de **1** se ha llevado a cabo con toda una serie de alquinos que incorporan en su estructura desde biomoléculas (nucleobases, nucleósidos) a complejos de metales de transición o moléculas con propiedades luminiscentes. Los complejos obtenidos (derivados de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos)-se aislaron con rendimientos entre buenos y excelentes y con total regioselectividad (Esquema 1).



Esquema 1

El estudio electroquímico de los complejos preparados ha puesto de manifiesto que todos ellos mantienen las propiedades redox derivadas del núcleo ADT-[FeFe], con independencia de la complejidad estructural que posean los fragmentos incorporados a través del anillo de triazol. En todos los casos se observan las esperadas ondas de reducción correspondientes a los procesos  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]$  y  $[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{0}}]$  a valores de potencial en el rango de otros ADT-[FeFe] miméticos descritos en la bibliografía.

Por lo que se refiere a su actividad en la generación de  $\text{H}_2$  por reducción de protones, los estudios de voltamperometría cíclica en presencia de cantidades crecientes de ácidos, tanto fuertes ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) como débiles ( $\text{HOAc}$ ), han puesto de manifiesto típicos comportamientos electrocatalíticos, aunque dependientes de la fortaleza del ácido. También se ha demostrado que el anillo de triazol en estos complejos no es un mero espectador inerte en la molécula, sino que tiene un papel decisivo sobre el comportamiento electrocatalítico de los complejos. Los experimentos realizados sugieren que la posición N3 del anillo de triazol (una posición con carácter básico), se protona en medio ácido con preferencia al átomo de nitrógeno del grupo amino en el puente ADT. De este modo, el comportamiento electrocatalítico observado hay que entenderlo a partir del complejo protonado como sal de triazolio:

- En presencia de ácidos débiles ( $\text{AcOH}$ ), la especie electrocatalíticamente activa parece ser la generada tras el segundo proceso de reducción  $[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{0}}]$  (Figura 2). El proceso de generación de  $\text{H}_2$  en estas condiciones se ajusta a un mecanismo de tipo *EECC* (Esquema 2).
- En presencia de ácidos fuertes ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) la especie electrocatalíticamente activa se genera en el proceso de reducción de  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]$  (Figura 3). La generación de  $\text{H}_2$  en este caso se ajusta más a un mecanismo *CECE* (Esquema 3).

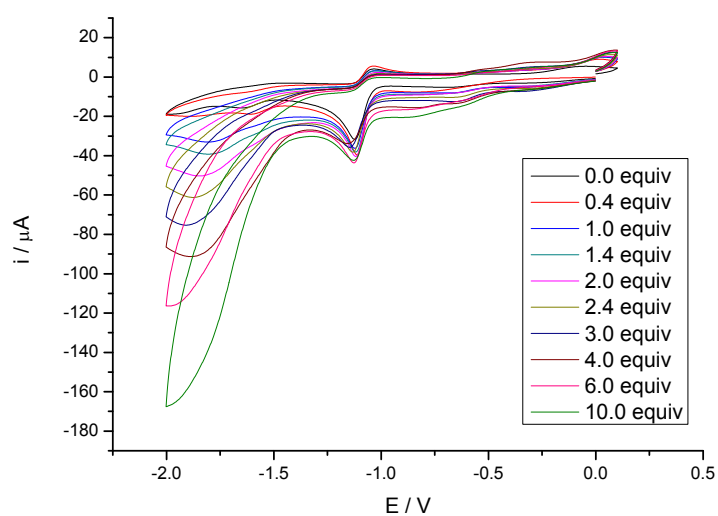
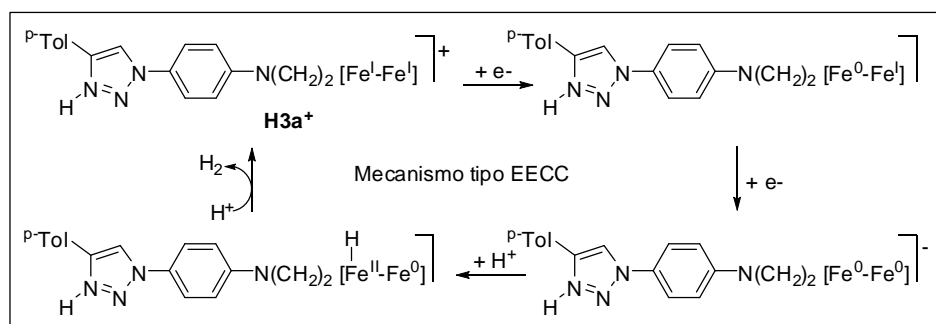


Figura 2. Voltamperogramas cíclicos del complejo **3a** ( $10^{-3}$  M) con AcOH (0.0 a 10.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ ).



Esquema 2

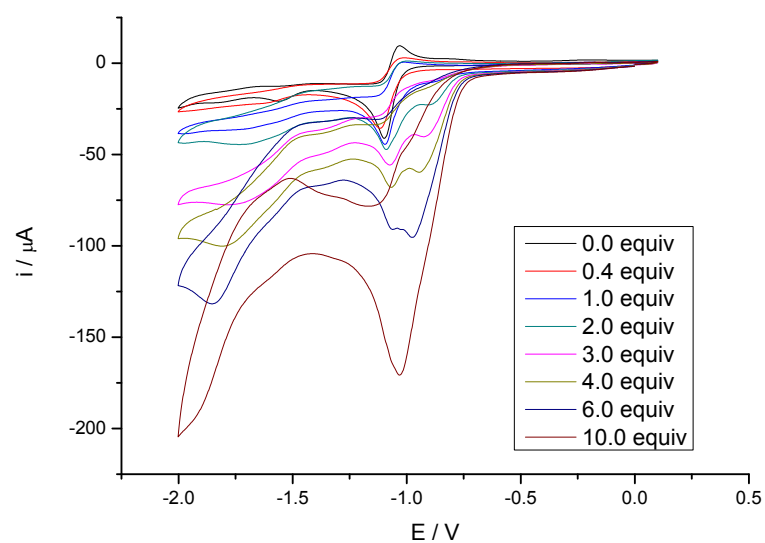
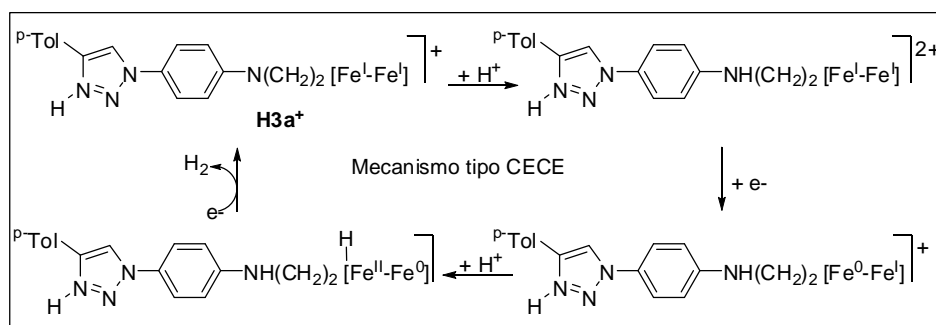


Figura 3. Voltamperogramas cíclicos del complejo **3a** ( $10^{-3}$  M) con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.0 a 10.0 equivalentes de  $\text{H}^+$ ).

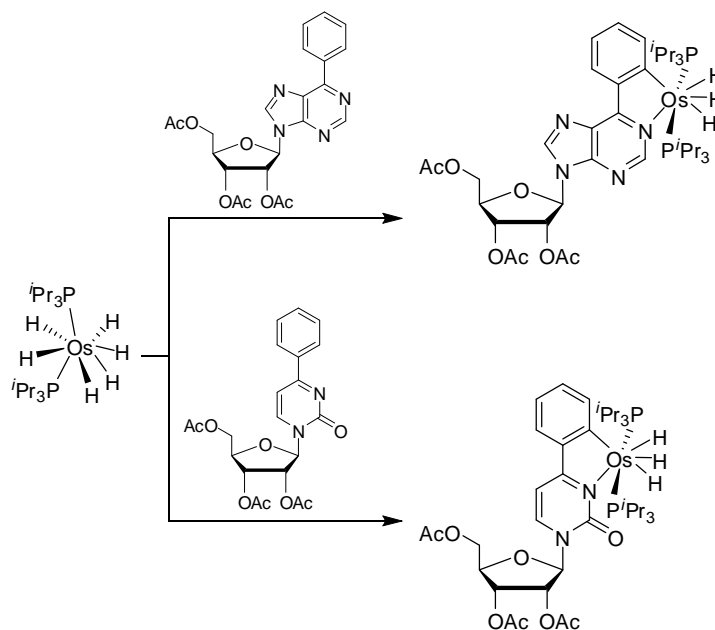


Esquema 3

## 2. Síntesis de metalanucleósidos con enlaces M–C.

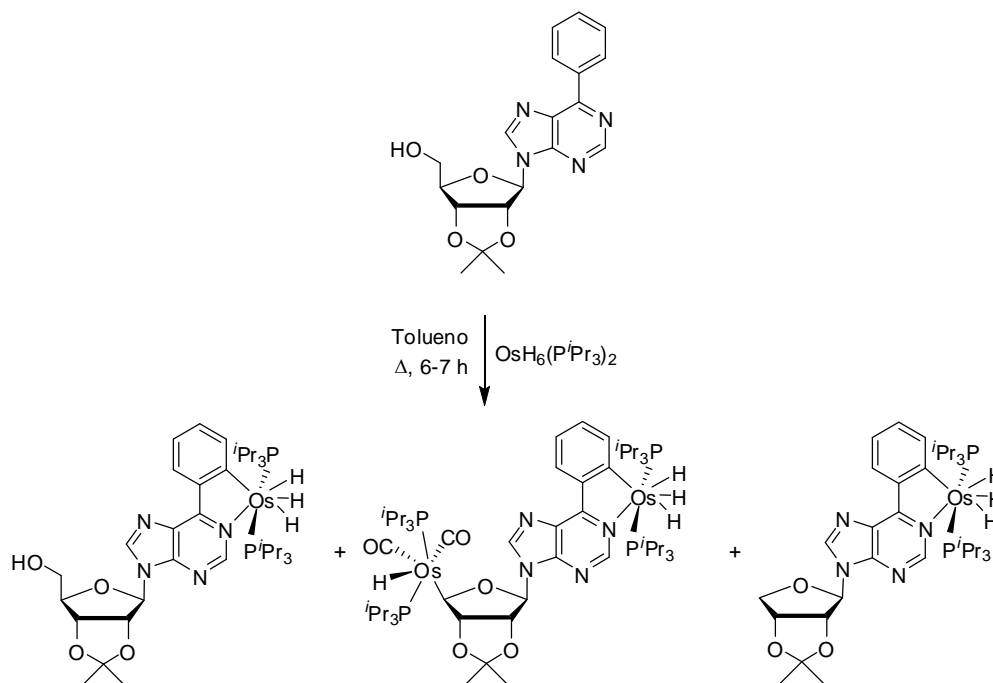
El estudio de la reactividad entre de polihidruros de osmio y nucleobases y nucleósidos derivados de bases púricas y pirimidínicas es el objetivo principal de esta parte de la memoria. Para ello, se han puesto a punto metodologías que permitan la preparación de nuevos tipos de metalanucleobases en los que el fragmento metálico se incorpora en la estructura mediante la formación de enlaces M–C [M = Os, Ir, Rh] en reacciones de ciclometalación. La selectividad de las reacciones es clave para la aplicación de este tipo de metodologías a la preparación de complejos bimetálicos Os–Ir/Os–Rh.

El estudio se ha llevado a cabo sobre una serie de nucleósidos derivados de esqueletos de 6-fenilpurina y 4-fenilpirimidina. Las reacciones de ciclometalación con  $[\text{OsH}_6(\text{iPr}_3\text{P})_2]$  permiten obtener de forma eficaz los nucleósidos que incorporan trihidruros de osmio en su estructura (Esquema 4).



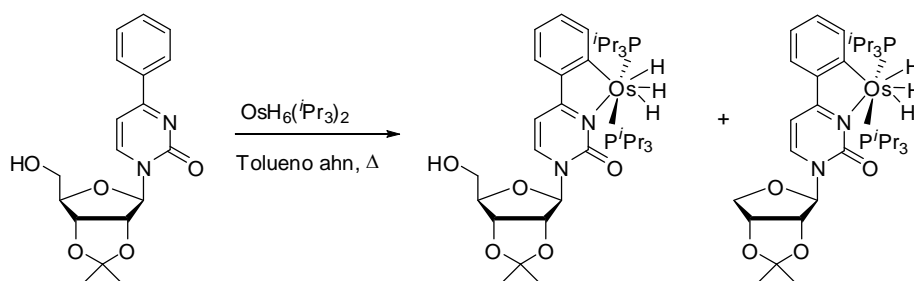
Esquema 4

La competencia C–H/O–H activación con hidruros de osmio se ha estudiado empleando como sustratos de partida nucleósidos con posiciones hidroxiladas libres en el anillo de ribosa. Los resultados obtenidos en este estudio han permitido describir una reacción de deshidrogenación decarbonilativa en estos complejos (Esquema 5).



Esquema 5

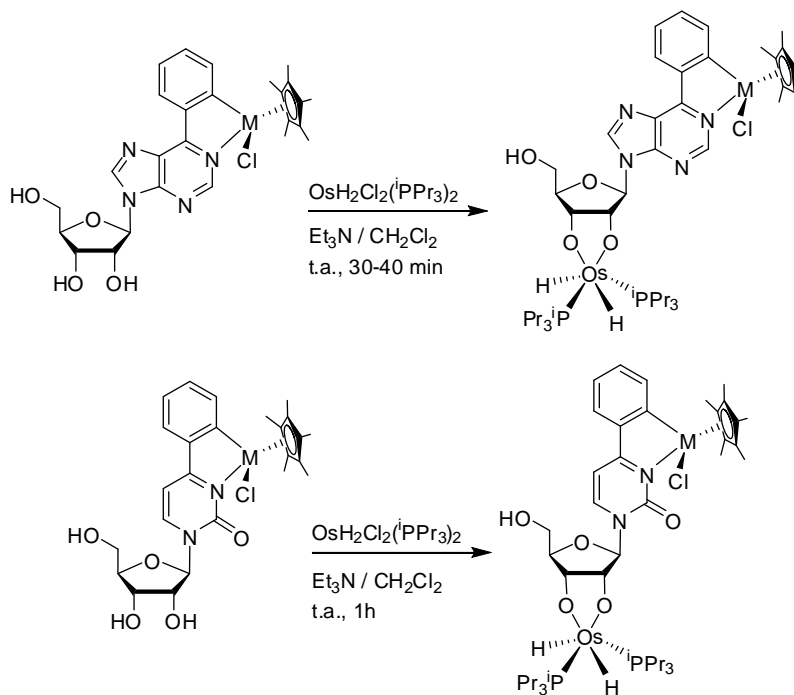
La reacción se ha estudiado también en nucleósidos derivados de pirimidina (Esquema 6). Aunque la deshidrogenación decarbonilativa de alcoholes promovida por metales de transición es conocida, este tipo de reacciones apenas se han descrito en la bibliografía para grupos OH en carbohidratos y hasta el momento nos se habían descrito en nucleósidos.



Esquema 6

La posibilidad de combinar dos fragmentos metálicos distintos, un complejo half-sandwich y un hidruro metálico dentro de la misma estructura se ha llevado a cabo a

partir de nucleósidos half-sandwich de Ir(III) y Rh(III) derivados de purina y pirimidina. La reacción con  $[\text{OsH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$ , cuya capacidad para formar complejos con derivados de ribosa mediante activación de enlaces O–H ya ha sido explorada, ha permitido preparar una serie de complejos mixtos Ir/Os y Rh/Os (Esquema 7) que no sólo combinan metales diferentes sino que abren la puerta a estudios de reactividad ortogonal en nucleósidos y por extensión en estructuras más complejas, oligonucleótidos y ADN.



Esquema 7



## SUMMARY





**SUMMARY.****Synthesis of Biofunctional Polymetallic Systems**

The main objective of this PhD thesis is the development of methodologies for the synthesis of structures combining transition metal complexes and biomolecules. The work has been divided into 2 clearly differentiated parts.

1. **Synthesis of [FeFe]-hydrogenase mimics.**

The mimics of these type of metalloenzymes, a very important class of enzymes related to the production of H<sub>2</sub> in the metabolism of certain microorganisms, have been widely studied in the recent years, specially the ones with an aminodithiolate functionality in their structure like the one shown in Figure 1, due to the structural similarity of their active site and complexes like  $[(\mu\text{-SR})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$ .

the redox properties associated with the ADT-[FeFe] nucleus, regardless of the complexity of the structure incorporated through the cycloaddition reaction.

Finally, the activity of the [FeFe] complexes was tested for the generation of H<sub>2</sub> using the simplest derivative of the series, **3a**. Cyclic voltammtries were obtained in the presence of increasing amounts of acid. In this case it was observed that the triazole ring, which was supposed to be irrelevant in the redox process, is not innocent in the studied electrocatalysis. The results obtained, suggest that the N3 position of the triazole ring is protonated instead of the nitrogen atom of the amino group of the ADT bridge. This protonated complex then shows a different electrocatalytic behavior, depending on the strength of the acid.

- In the presence of weak acids like acetic acid (AcOH), the electrocatalytically active species seems to be the one generated after the [Fe<sup>0</sup>Fe<sup>I</sup>]/[Fe<sup>0</sup>Fe<sup>0</sup>] reduction process and the mechanism is more likely to be *EECC* type (Figure 2 and Scheme 2).

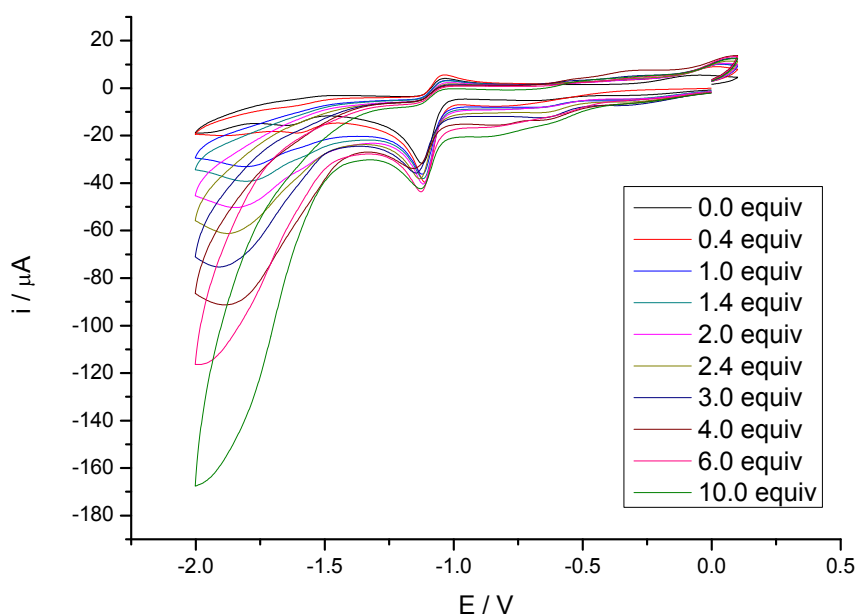
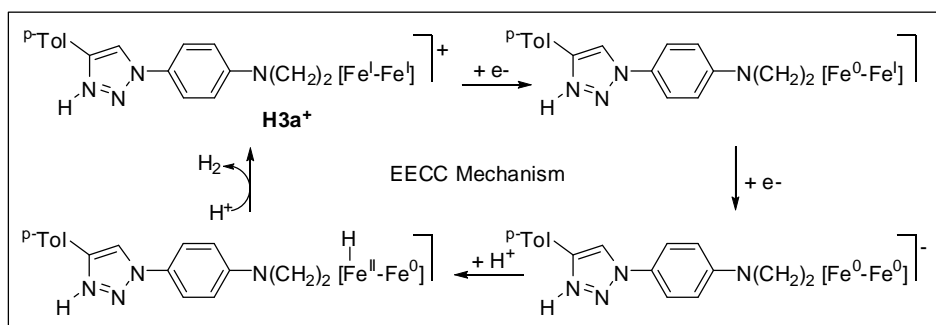
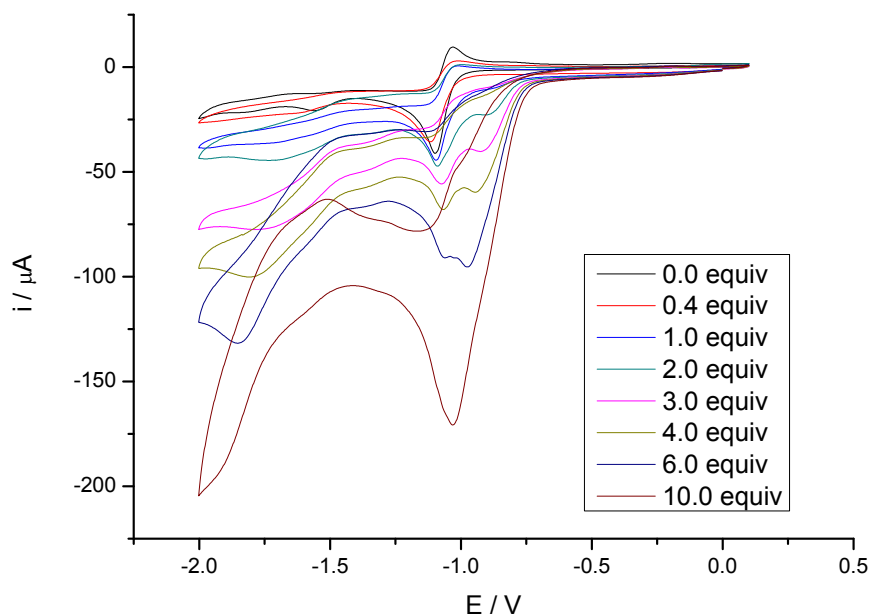
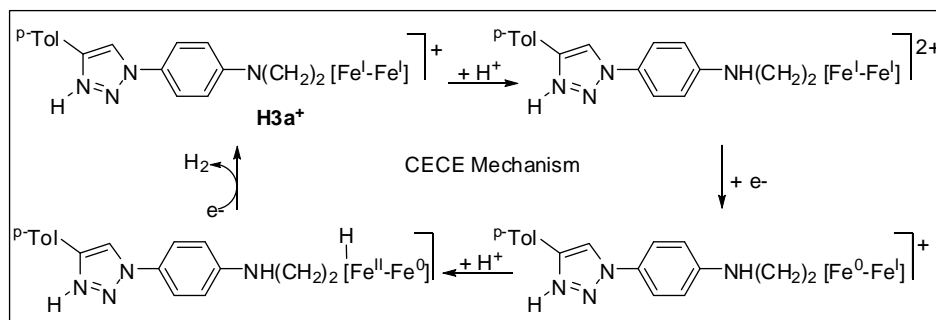


Figure 2 Cyclic voltammtries of **3a** ( $10^{-3}$  M) with AcOH (0.0 a 10.0 eq of H<sup>+</sup>).



Scheme 2

- In the presence of strong acids like sulfuric acid ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), the electrocatalytically active specie is generated in the  $[\text{Fe}^{\text{I}}\text{Fe}^{\text{I}}]/[\text{Fe}^{\text{0}}\text{Fe}^{\text{I}}]$  reduction process and the mechanism is more likely to be CECE type (Figure 3 and Scheme 3).

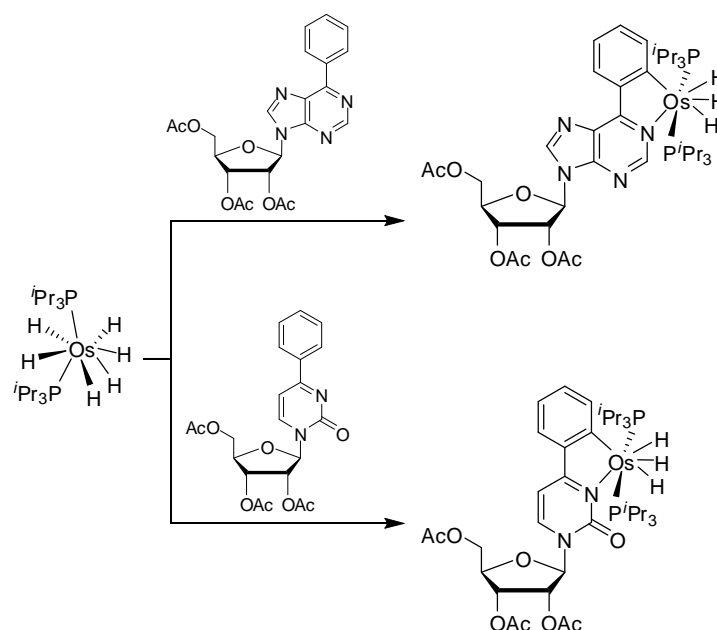
Figure 3 Cyclic voltammeteries of **3a** ( $10^{-3}\text{M}$ ) with  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.0 a 10.0 eq of  $\text{H}^+$ ).

Scheme 3

## 2. Synthesis of metallanucleosides with M–C bonds.

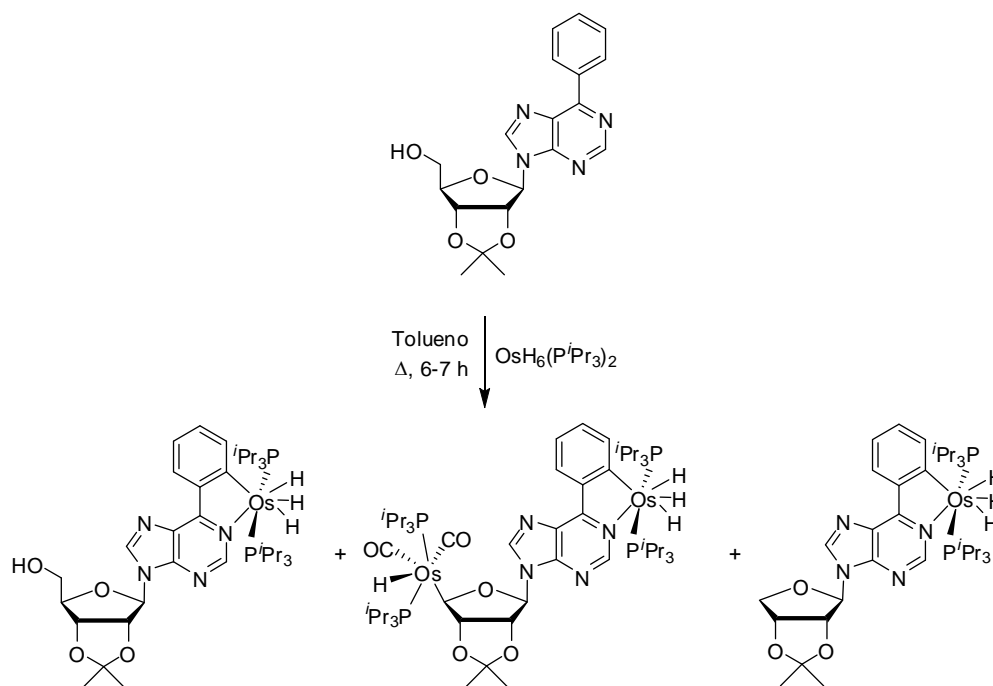
The study of the reactivity of osmium polyhydrides and purine and pyrimidine type nucleobases and nucleosides derivatives, is the main objective of this part of the PhD thesis project. Our idea is to develop methodology for the synthesis of new complexes with M–C [M = Os, Ir, Rh] bonds in order to determine the selectivity of these processes. The selectivity of the processes would be the key to apply these methodologies in the synthesis of new bimetallic Os–Ir/Os–Rh complexes.

The study was done with a series of 6-phenylpurine and 4-phenylpyrimidine nucleoside derivatives. Cyclometalation reactions with  $[\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$  allow the efficient synthesis of trihydride nucleoside derivatives shown in Scheme 4



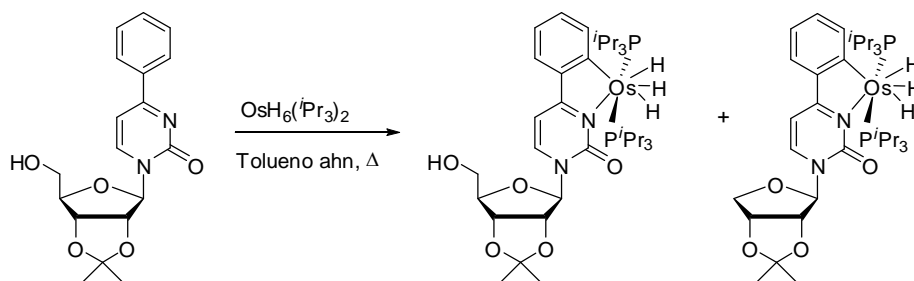
Scheme 4

The competition between C–H/H–H reactions by osmium hydride activation was studied with substrates having free hydroxylated positions on the ribose moiety. Results obtained in this study described an unknown reaction of deshydrogenation-decarbonilation for these complexes (Scheme 5).



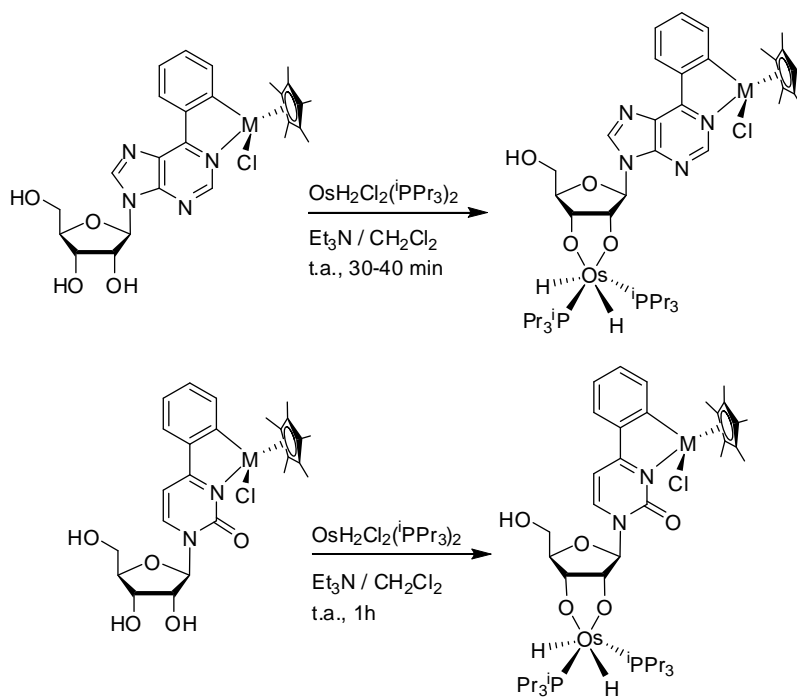
Scheme 5

The reaction was also tested with aryl-pyrimidine (Scheme 6). Even if the deshydrogenation-decarbonylation of alcohol is well known with transition metal complexes, this type of reaction has hardly been described in the carbohydrate chemistry bibliography and was undescribed for nucleosides.



Scheme 6

The possibility to combine two different metal fragments, a half-sandwich complex and a metallic hydride within the same structure was achieved from the Ir(III) and Rh(III) half-sandwich nucleoside complexes. Their reaction with  $[\text{OsH}_2\text{Cl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$  whose ability to form complexes with the ribose moiety by O–H bond activations, was already known, has allowed the synthesis of a series of bimetallic complexes Os–Ir/Os–Rh (Scheme 7) that not only combine different metals but open the door to studies of orthogonal reactivity in nucleosides and by extension in more complex structures, oligonucleotides and DNA.



Scheme 7